



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
دانشکده بهداشت

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته علوم بهداشتی در تغذیه

عنوان

اثر مصرف عصاره هیدروالکلیک برگ کنگر فرنگی (سینارا اسکولیموس) بر آنزیم های آلانین
آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت
غیر الکلی (NASH)

استاد راهنما

دکتر مصطفی نوروزی

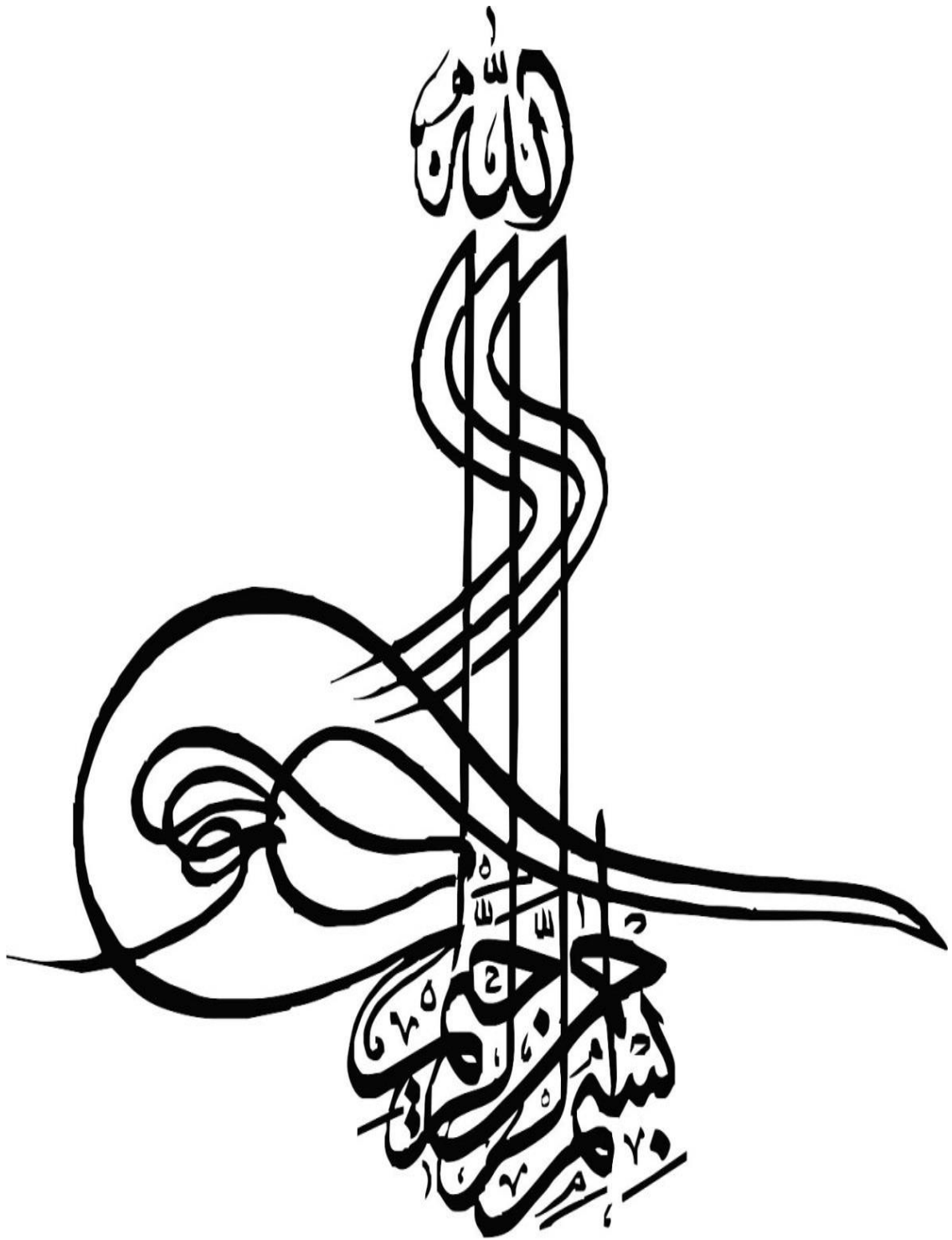
اساتید مشاور

دکتر اصغر محمد پور اصل - دکتر سید امیر منصور رضادوست

نگارش

وجیهه رنگ بو

دی ماه ۱۳۹۳





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قزوین
دانشکده بهداشت

پایان نامه جهت اخذ درجه کارشناسی ارشد رشته علوم بهداشتی در تغذیه

عنوان

اثر مصرف عصاره هیدروالکلیک برگ کنگر فرنگی (سینارا اسکولیموس) بر آنزیم های آلانین
آمینوترانسفراز (ALT) و آسپاراتات آمینو ترانسفراز (AST) کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت
غیر الکلی (NASH).

استاد راهنما

دکتر مصطفی نوروزی

اساتید مشاور

دکتر اصغر محمد پور اصل - دکتر سید امیر منصور رضادوست

نگارش

وجیهه رنگ بو

دی ماه ۱۳۹۳

تقدیم به

گوهر دامن نرجس ، یگانه فاتح زمان ، فصل پایانی غم ها ، اجابت امن یجیب ، سحاب کرم ، خاطره ی دل های محزون و بی قرار ، قصه ی آرام آینده ، تک سوار دادگستر ، قاصد روشن ، امید آخرین ، آیت عدالت موعود ، مرد برگزیده اعصار.

سبزپوش مهربانی که می رسد و عشق را جواب می دهد.

و تقدیم به

خانواده ی دلسوز و مهربانم که سختی راه را چون گذری سبز برایم هموار نمودند.

تقدیر و تشکر...

سپاس بیکران پروردگار یکتا را که هستی مان بخشید و به طریق علم و دانش رهنمودمان شد و به همنشینی رهروان علم و دانش مفتخرمان نمود و خوشه چینی از علم و معرفت را روزیمان ساخت.

تقدیر و تشکر فراوان از جناب دکتر مصطفی نوروزی که با بردباری ، دلسوزی و راهنمایی های خردمندانه خویش مرا در به ثمر رساندن این طرح یاری نمودند.

تقدیر و تشکر فراوان از جناب دکتر سید امیرمنصور رضادوست و جناب دکتر اصغر محمدپوراصل که بهره گیری از مشاوره و رهنمودهای ارزنده ایشان نقش بسزائی در انجام این مطالعه داشت.

و با تقدیر و تشکر فراوان از جناب دکتر کلهر مدیرعامل محترم شرکت دینه ایران که در تهیه فراورده های گیاهی مورد نیاز این طرح صمیمانه همکاری نمودند.

چکیده

زمینه: مطالعات کلینیکی اخیر نشان داده اند که عصاره برگ کنگر فرنگی (سینارا اسکولیموس) اثر محافظت کنندگی بر کبد دارد. لذا این مطالعه با هدف بررسی اثرات درمانی کنگر فرنگی بر بیومارکرهای کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیر الکلی (NASH) طراحی و انجام شد.

مواد و روش ها: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور، ۶۰ بیمار مبتلا به NASH از هر دو جنس بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. ۳۰ بیمار در گروه مداخله ۲۷۰۰ mg در روز عصاره هیدروالکلی برگ کنگر فرنگی معادل ۶ عدد قرص (۲ قرص با صبحانه، ۲ قرص با نهار و ۲ قرص با وعده شام) به مدت ۲ ماه دریافت کردند و ۳۰ بیمار نیز در گروه پلاسیبو ۲۷۰۰ mg در روز پلاسیبو معادل ۶ عدد قرص پلاسیبو (۲ قرص با صبحانه، ۲ قرص با وعده نهار و ۲ قرص با وعده شام) به مدت ۲ ماه دریافت کردند. در پایان از بیماران خونگیری انجام شد و داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: نتایج مطالعه نشان داد دو ماه مداخله با عصاره برگ کنگر فرنگی بطور معنی داری آنزیم های ALT و AST کبدی را کاهش داد ($P < 0.001$). همچنین این عصاره باعث کاهش معنی دار در سطوح سرمی کلسترول توتال و تری گلیسرید ($P < 0.05$) در گروه مداخله گردید. میزان قند خون ناشتا (FBS)، LDL کلسترول و HDL کلسترول در مقایسه گروه مداخله و گروه پلاسیبو تفاوت معنی داری را نشان نداد.

نتیجه گیری: این مطالعه اثر عصاره برگ کنگر فرنگی را بر کاهش آنزیم های ALT و AST کبدی و لیپیدهای خون (توتال کلسترول و تری گلیسرید) در بیماران مبتلا به NASH نشان داد.

کلمات کلیدی: استئاتوهپاتیت غیر الکلی، سینارا اسکولیموس، آنزیم های کبدی، لیپید

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و بیان مسأله

۱-۱ مقدمه.....	۲
۱-۱-۱ کبد چرب غیر الکلی.....	۳
۲-۱-۱ درمان NASH.....	۷
۲-۱ بیان مسأله و اهمیت پژوهش.....	۸
۳-۱ اهداف و فرضیات.....	۹
۱-۳-۱ هدف اصلی.....	۹
۲-۳-۱ اهداف فرعی.....	۹
۳-۳-۱ فرضیات پژوهش.....	۹

فصل دوم: بررسی متون

۱-۲ مقدمه.....	۱۱
۲-۲ مبانی نظری پژوهش.....	۱۲
۳-۲ مروری بر مطالعات انجام گرفته.....	۱۲
۱-۳-۲ مطالعات انجام شده در ایران.....	۱۲
۲-۳-۲ مطالعات انجام شده در جهان.....	۱۵

فصل سوم: روش پژوهش

۱-۳ مقدمه.....	۲۰
۲-۳ نوع پژوهش.....	۲۰
۳-۳ جامعه پژوهش همراه با معیارهای ورود و خروج.....	۲۰
۴-۳ روش نمونه گیری و حجم نمونه.....	۲۱
۵-۳ روش گردآوری داده ها.....	۲۱
۶-۳ ابزار گردآوری داده ها.....	۲۲

۳-۷ روش تجزیه و تحلیل داده ها..... ۲۳

۳-۸ مکان و زمان مطالعه..... ۲۳

۳-۹ محدودیت های پژوهش..... ۲۴

۳-۱۰ ملاحظات اخلاقی..... ۲۴

۳-۱۱ تعریف واژه ها..... ۲۵

فصل چهارم: یافته ها

۴- یافته ها..... ۲۸

فصل پنجم: بحث، نتیجه گیری و ارائه پیشنهادات

۵-۱ بحث..... ۳۷

۵-۲ نقاط قوت وضعف ۴۰

۵-۳ نتیجه گیری..... ۴۰

۵-۴ ارائه پیشنهادات ۴۰

فهرست جداول

جدول ۱-۴ میانگین متغیرها در افراد شرکت کننده در مطالعه

۲۸.....

جدول ۲-۴ : مقایسه متغیرها در دو گروه مداخله و گروه پلاسبو قبل از شروع مداخله

۲۹.....

جدول ۳-۴ : مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله

۲۹.....

جدول ۴-۴ : مقادیر و درصد تغییر متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله

۳۰.....

جدول ۵-۴ : مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه پلاسبو

۳۱.....

جدول ۶-۴ : مقادیر و درصد تغییر متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله

۳۲.....

جدول ۷-۴ : مقایسه تغییرات متغیرها در دو گروه مداخله و پلاسبو

۳۳.....

جدول ۸-۴ : مقایسه درصد تغییرات متغیرها در دو گروه مداخله و پلاسبو

۳۴.....

فهرست نمودارها

نمودار ۱-۴ : مقایسه متغیرها در گروه مداخله..... ۳۰

نمودار ۲-۴ : مقایسه متغیرها در گروه پلاسبو..... ۳۲

نمودار ۳-۴ : مقایسه تغییرات متغیرها در دو گروه مداخله و پلاسبو..... ۳۴

فصل اول :

مقدمه و بیان مسئله

۱-۱ مقدمه

در چند دهه اخیر با پیشرفت سریع تکنولوژی و تغییر شیوه زندگی چهره بیماریهای شایع از عفونتها به بیماریهای نوپدید تغییر یافته است. برخی از این بیماریها که بیشتر ناشی از تغییر شیوه زندگی هستند و با کم تحرکی، افزایش وزن و بعضاً بروز پاسخهای خودایمنی همراه هستند، آنچنان پرخطرند که به نظر میرسد میراثی و ناتوانی حاصل از آنها در آینده ای نزدیک به میراثی و ناتوانی ناشی از بیماریهای عفونی واگیر در اعصار گذشته برابری کند. یکی از این بیماریهای غیر عفونی که در سالهای اخیر نظر محققین علوم پزشکی را به خود جلب کرده است "کبد چرب غیر الکلی" و سیروز و نارسائی کبدی ناشی از آن است که مطمئناً در سالهای آینده حتی از هپاتیتهای ویروسی نیز عواقب جدی تری را بدنبال خواهد داشت. لذا آشنائی با جنبه های مختلف تشخیص، درمان و پیشگیری از این بیماری بسیار ضروری بوده و نه تنها از آسیبهای کبدی بلکه از عوارض مهم قلبی عروقی که مهمترین علت مرگ و میر بیماران مبتلا به کبد چرب می باشد نیز جلوگیری می کند (Dyson, 2014).

۱-۱-۱ کبد چرب غیر الکلی

بیماری کبد چرب غیر الکلی Non Alcoholic Fatty Liver Disease امروزه به عنوان یک مشکل مهم تهدید کننده سلامتی شناخته می شود و یکی از شایع ترین بیماریهای مزمن کبدی است. این بیماری اولین بار در سال ۱۹۸۰ توسط لودویگ و همکاران شناسایی شد و شامل بیمارانی بود که تاریخچه ای از مصرف الکل نداشتند، اما یافته های نمونه برداری کبد آنها با هپاتیت الکلی، غیر قابل افتراق بود و به این ترتیب با اصطلاح کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) معرفی شد (Ludwig, 1980). کبد چرب غیر الکلی طیف وسیعی از مشکلات کبدی را شامل می شود که در ابتدا استئاتوزیس ساده یا simple steatosis می باشد که این مرحله تیپ ۱ نامیده می شود. در استئاتوزیس ساده تجمع چربی در بافت کبدی دیده می شود ولی التهابی در بافت کبدی وجود ندارد. استئاتوزیس ساده اولین مرحله ی قابل تشخیص کبد چرب غیر الکلی می باشد. تیپ ۲ این بیماری استئاتوزیس به همراه التهاب می باشد. تیپ ۳ استئاتوزیس همراه با صدمه به سلولهای کبدی است. تیپ ۴ استئاتوزیس به همراه فیروزه شدن سینوزوئیدها می باشد. Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH) شامل تیپ ۳ و ۴ است و در واقع حالتی بین استئاتوزیس و سیروز می باشد. اکثر مطالعات نشان میدهند که ۲۰-۱۰٪ مبتلایان به کبد چرب غیر الکلی به NASH مبتلا خواهند شد و ۴۰-۳۰٪ بیماران مبتلا به NASH ممکن است دچار فیروز پیشرفته شوند و سیروز در ۱۵-۱۰٪ بیماران یافت میشود. بسیاری از بیماران با سیروز "کریپتوژنیک" تشخیص داده شده در حقیقت بیماری کبدی بر اساس NASH دارند و با تشدید استئاتوز وارد فاز کاتابولیک می شوند که به علت سیروزشان است. این بیماران ممکن است دچار نارسایی کبدی و نیازمند پیوند کبدی گردند و بعضی دچار هپاتوسلولر کارسینوما می شوند (Machado, 2014 Takahashi, 2014).

از آن جایی که این بیماری خیلی از اوقات دارای علایم بارزی نمی باشد لذا بسیاری از افراد مبتلا به آن از بیماری خود آگاه نیستند. و اکثر بیماران مبتلا به NASH بدنبال کشف اتفاقی افزایش آنزیمهای ALT و AST کبدی شناسائی می شوند (این آمینوترانسفرازها به طور خفیفی بالا هستند، حدود ۲.۵-۱.۵ برابر بالاتر از بالاترین حد طبیعی و ALT به طور کلی بالاتر از AST است). در صورت علامت دار بودن بیماری، علائم عبارتند از ضعف و احساس ناراحتی مبهم در ربع راست فوقانی شکم. روشهای تصویر برداری نشان دهنده مشخصات کبد چرب است ولی تشخیص نهایی کبد چرب یا NASH نیازمند بیوپسی کبد می باشد. بیوپسی کبد، ویژگی ماکروویکولار

استئاتوز و گاهی چرب شدن میکروویزیکولار را نشان می دهد و ارتشاح التهابی مختلط در توزیع لوبولار دیده می شود. تشخیص بیماری کبد چرب غیر الکلی به تاریخچه دقیق برای تعیین میزان مصرف الکل نیاز دارد. بیشتر پژوهشگران در زمینه بیماری کبد چرب برای رد بیماری کبد چرب الکلی به مصرف کمتر از ۲۰ گرم در روز الکل توجه می کنند. نتایج تستهای آزمایشگاهی برای هپاتیت B و C، بررسی آهن و سرولوژی اتوایمون نیز باید انجام شود (Fauci, 2012; Chalasani, 2012).

با وجود اینکه اهمیت این بیماری روز به روز بیشتر می شود ولی اطلاعات اپیدمیولوژیک در مورد آن بسیار محدود است، که علت اصلی آن به کمبود معیارهای بی خطر و دقیق برای غربالگری این بیماری برمی گردد. تاکنون در دنیا مطالعات بسیاری در مورد میزان شیوع کبد چرب غیرالکلی در گروه های سنی مختلف و ارتباط آن با سایر بیماریها، شرایط جسمی خاص و مصرف داروها انجام شده است. شیوع بیماری کبد چرب غیرالکلی با افزایش سن سیر صعودی می یابد. قابل ذکر است بیماری کبد چرب در هر سنی دیده می شود، اما بیشترین شیوع آن بین ۶۰-۴۰ سالگی است و شیوع این بیماری در آقایان ۲ برابر خانمها می باشد که با افزایش سن میزان شیوع در خانمها به آقایان نزدیک می شود. بویژه پس از یائسگی شیوع بیماری کبد چرب در خانمها سیر فزاینده ای دارد (Williams, 2006; Arun, 2011).

در مطالعه ای با عنوان شیوع استئاتوهپاتیت غیرالکلی در ایران در سال ۲۰۱۰ توسط دکتر سهراب پور و همکاران انجام گرفت، شیوع NASH در جمعیت مورد مطالعه ۲/۹٪ برآورد گردیده است (Sohrabpour, 2010). مطالعاتی که در کشورهای شرقی انجام گرفته است شیوع آن را به علت تغییر شیوه زندگی (رژیم غذایی پر چرب، فعالیت بدنی کم، چاقی مرکزی و دیابت ملیتوس نوع دو) در حال افزایش عنوان کرده اند. در کشورهای صنعتی بیماری کبد چرب غیر الکلی ۲۰ تا ۴۰٪ افراد را درگیر کرده و بیشترین شیوع را در بین بیماریهای مزمن کبدی دارد. میزان شیوع کبد چرب غیر الکلی در ژاپن ۱۸٪ و در آمریکا ۳۴٪ برآورد شده است. این افزایش شیوع به طور مستقیم به اپیدمی چاقی که در این جمعیتها دیده می شود، مربوط است. در ایالات متحده، تصور می شود NASH در حدود ۳٪ جمعیت عمومی رخ می دهد و فیروز مربوط به NASH به صورت معنی داری در بیش از ۴۰٪ بیماران چاق دیده می شود. در ۹۰-۴۰٪ موارد، چاقی منجر به کبد چرب غیر الکلی می شود (Veena, 2014; Corrado, 2014).

NASH بطور شایع در همراهی با دیگر اجزای سندرم متابولیک "فشار خون بالا، دیابت ملیتوس، افزایش سطح لیپیدها و چاقی" دیده می شود و NASH به عنوان تظاهر کبدی این سندرم محسوب می شود (Marchesini, 2005). مطالعات اخیر بوجود مقاومت به انسولین به عنوان مکانیسم پاتوفیزیولوژیک اصلی NASH متمرکز بوده اند. همچنین مطالعات نشان داده اند که سطح غیر طبیعی فریتین در ۵۰٪ بیماران با NASH دیده می شود و سطح فریتین افزایش یافته می تواند نشانگری برای مقاومت به انسولین در NASH باشد.

پاتوژن استئاتوهپاتیت غیرالکلی هنوز در هاله ای از ابهام قرار دارد. بر اساس نظریه ای موسوم به نظریه "دو ضربه" تبدیل و پیشرفت استئاتوز ساده به استئاتوهپاتیت و فیروز پیشرفته نتیجه دو فرایند مجزا می باشد. در ضربه اول مقاومت به انسولین موجب تجمع چربی در سلولهای کبدی می شود. ضربه دوم یک استرس اکسیداتیو ناشی از تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن در میتوکندریها است. پس از پراکسیداسیون لیپیدها و تولید سیتوکینها بیش از حد توان پاکسازی مکانیسم های دفاعی و آنتی اکسیدان سلول کبدی، سلولهای ستاره ای کبد فعال می شوند و با ترشح سیتوکینهای پیش التهابی منجر به التهاب و شروع استئاتوهپاتیت می گردند. گرچه به نظر می رسد در برخی بیماران بیش از دو مرحله در بروز التهاب و پیشرفت بیماری موثر باشد. به هر حال مقاومت به انسولین نقش کلیدی دارد (Day, 1998).

محتوای آهن کبد، کمبود آنتی اکسیدانها و باکتریهای روده ای در زمینه مستعد ژنتیکی می تواند موجب تفاوت در سیر بالینی بیماران مختلف گردد.

چاقی با فعالیت نابجای سیستم ایمنی و التهاب مزمن خفیف همراه است. باید توجه داشت که التهاب از عوامل مهم در ایجاد ارتباط چاقی با بیماری کبد چرب است. در کبد و بافت چربی، ارتباط نزدیک و بسته ای بین سلولهای متابولیکی (هپاتوسیتها و سلولهای چربی) و سلولهای التهابی (سلولهای کوپفر و ماکروفاژها) وجود دارد و این گویای این حقیقت است که تنظیم عملکرد متابولیک و پاسخهای التهابی در هم تنیده بوده و با هم مرتبطند. کاند و همکاران نشان دادند که سلولهای چربی و کبدی منبع سیتوکین TH2 هستند که القا کننده فعالیت گیرنده پراکسیزوم فعال شده (PPARs) هستند که به نوبه خود در ماکروفاژها باعث شروع فعالیت جایگزینی می شوند. ماکروفاژهای فعال جایگزین شده (فنوטיפ M2) نقش مهمی در کاهش التهاب در کبد و بافت چربی دارند، در حالی که ماکروفاژ التهابی فعال شده کلاسیک (فنوטיפ M1) نقش مهمی در بیماریهای متابولیک و مقاومت به انسولین

بازی می کنند. به طور معمول، ماکروفاژهای موجود در بافتها در حالت فعال شده جایگزینی (فنوטיפ M2) بوده که تولید کننده سیتوکین ضد التهابی مانند IL-10 هستند. در چاقی، ماکروفاژها می توانند به فرم فعال شده کلاسیک یا همان فنوטיפ M1 برگشته و تولید سیتوکینهای پیش التهابی مانند $\text{TNF-}\alpha$ ، $\text{TNF-}\gamma$ ، IL-2 و IL-6 کنند. سیتوکین پیش التهابی می تواند آغازگر استرس رتیلولوم آندوپلاسمیک (استرس ER) با افزایش بعدی در تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن (ROS) و استرس اکسیداتیو گردد. اثرات تجمعی افزایش در آزاد شدن اسیدهای چرب آزاد (FFA) و سیتوکینهای التهابی از بافت چربی باعث تحریک استرس شبکه آندوپلاسمیک (ER) و تولید رادیکالهای آزاد (ROS) در سلولهای کبدی و متعاقباً فعال سازی JNK (کیناز) می گردد. فعال سازی JNK باعث مهار انتقال پیام (سیگنالینگ) انسولین و افزایش مقاومت به انسولین می شود.

تحت شرایط عادی، گلوکز رژیم غذایی باعث تحریک ترشح انسولین از سلولهای بتای پانکراس میگردد. انسولین دو عمل کلیدی در کبد دارد. اول اینکه باعث سرکوب گلوکونئوژنز از طریق تأثیر بر عملکرد فسفوانول پیرووات کیناز و گلوکز ۶ فسفاتاز میگردد، عمل دوم انسولین افزایش لیپوژنز از طریق القای بیان ژن مربوطه است. در وضعیت مقاومت به انسولین سلولهای کبدی، مسیر عملکرد اول انسولین یعنی گلوکونئوژنز بدلیل مقاومت سلولهای کبدی به انسولین مختل شده و انسولین نمی تواند گلوکونئوژنز را سرکوب کند، در حالی که مسیر عملکرد دوم انسولین فعال باقی مانده و لیپوژنز ادامه می یابد به عنوان یک نتیجه، فعال شدن متوالی مسیر لیپوژنیک منجر به کبد چرب و استئاتوز می گردد. علاوه براین، افزایش قند خون که در مقاومت به انسولین رخ می دهد و افزایش دریافت کربوهیدرات می تواند پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ دهنده به کربوهیدرات (ChREBP) که منجر به لیپوژنز و مقاومت به انسولین گردد را فعال کند (Takaki, 2014 Brunt, 2007).

به طور خلاصه می توان گفت در مرحله اول، مقاومت به انسولین باعث افزایش لیپولیز بافت چربی محیطی و افزایش ریفلاکس چربی به داخل کبد و تشکیل اسیدهای چرب آزاد و همچنین افزایش سنتز تری گلیسریدها در داخل کبد شده و در نهایت تجمع تری گلیسریدها در کبد ایجاد می شود و گفته می شود در مرحله دوم اکسیداسیون منجر به پراکسیداسیون چربی شده و سایتوکینهای التهابی را فعال می کند که در نتیجه NASH ایجاد می شود.

۲-۱-۱ درمان NASH

از آنجا که مقاومت به انسولین یک عامل کلیدی در این بیماری است، بسیاری از درمانهای پیشنهاد شده برای کبد چرب غیرالکلی در جهت بهبود مقاومت به انسولین است. از جمله این درمانها می توان به کاهش وزن، افزایش فعالیت بدنی، داروهای خوراکی ضد دیابت (مانند متفورمین، تروگلیتازون، پیو گلیتازون و روزیگلیتازون)، عوامل سایتوپروتکتیو (مانند تورین و اورسوداکسی کولیک اسید) عوامل کاهنده چربی (مانند کلوفیبرات، ژمفیروزیل، بیزافیبرات و مهارکننده های آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآنزیم آ) و چندین آنتی اکسیدان مانند ویتامین E اشاره کرد (Angelico, 2007 Sanyal, 2010).

۱-۲ بیان مسأله و اهمیت پژوهش

با توجه به شیوع فراوان و آسیبهای شدید کبدی در استئاتوهپاتیت غیرالکلی و همچنین مولتی فاکتوریال بودن آن، روشهای متفاوتی برای درمان به کار میرود که برخی از آنها بدلیل مصرف داروهای شیمیایی با بروز عوارض متعدد همراه است. از طرفی وجود منابعی نشان می دهد برخی از گیاهان مانند کنگرفرنگی یا آرتیشو با نام علمی *scolymus Cynara* عملکرد محافظت کنندگی کبد داشته و از قرنهای قبل به طور سنتی در درمان اختلالات کبدی به کار رفته اند و می توانند بدون داشتن عوارض جانبی اثر بخشی درمان را افزایش دهند (Jadeja, 2014, Kulza, 2012).

از آنجا که در مورد اثرات درمانی عصاره برگ کنگرفرنگی بر بیماری NASH مطالعات جامعی صورت نگرفته است. لذا این مطالعه به بررسی اثرات عصاره برگ کنگرفرنگی بر آنزیمهای ALT و AST کبدی بیماران مبتلا به NASH پرداخته تا در صورت مشاهده اثرات مفید، بتوان آنرا بعنوان یکی از درمانهای گیاهی در این بیماران بکار برد.

۱-۳ اهداف و فرضیات

۱-۳-۱ هدف اصلی

تعیین اثر مصرف عصاره هیدروالکلی برگ کنگر فرنگی بر آنزیم های آلانین آمینو ترانسفراز (ALT) و آسپارات آمینو ترانسفراز (AST) کبدی در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی (NASH)

۱-۳-۲ اهداف فرعی

- ۱- تعیین و مقایسه سطح سرمی تری گلیسیرید، توتال کلسترول، LDL کلسترول، HDL کلسترول و FBS در بیماران مبتلا به NASH قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله با عصاره برگ کنگر فرنگی.
- ۲- تعیین و مقایسه سطح سرمی تری گلیسیرید، توتال کلسترول، LDL کلسترول، HDL کلسترول و FBS در بیماران مبتلا به NASH قبل و بعد از مداخله در گروه پلاسیبو.

۱-۳-۳ فرضیات پژوهش

۱. سطوح سرمی ALT و AST قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله با عصاره برگ کنگر فرنگی متفاوت است.
۲. سطوح سرمی ALT و AST قبل و بعد از مداخله در گروه پلاسیبو متفاوت نیست.
۳. سطوح سرمی تری گلیسیرید، توتال کلسترول، LDL کلسترول، HDL کلسترول و FBS قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله با عصاره برگ کنگر فرنگی متفاوت است.
۴. سطوح سرمی تری گلیسیرید، توتال کلسترول، LDL کلسترول، HDL کلسترول و FBS قبل و بعد از مداخله در گروه پلاسیبو متفاوت نیست.

فصل دوم :

بررسی متون

۲-۱ مقدمه

آرتیشو (Artichoke) یا کنگر فرنگی با نام علمی *Cynara scolymus* از تیره مرکبان (Asteraceae) و خانواده کاسنی (Compositae) بوده و از کلمه ایتالیائی Articicco به معنی میوه کاج مشتق شده است. در زبان فارسی به نام های دیگر ارده شاهی، خرشوف، عکوب بستانی، انگنار نامیده می شود. آرتیشو گیاه بومی مناطق مرکزی مدیترانه است، ولی در حال حاضر در بیشتر نقاط معتدل دنیا کشت می شود. آرتیشو در قرن شانزدهم به انگلستان و فرانسه برده شد و سپس در قرن نوزدهم در امریکا کشت شد. اکنون کالیفرنیا و سواحل اقیانوس آرام، مرکز کشت آرتیشو می باشد. در ایران به صورت خودرو مشاهده نمی شود و تنها در برخی از مناطق کشور از جمله قزوین و اندیمشک به صورت محدود کشت می شود.



آرتیشو گیاهی است چند ساله، جالیزی، دارای ساقه راست که ارتفاع آن به حدود یک متر می رسد. ساقه اش مستقیم، ضخیم و رگه دار است. برگهای پهن، چند لبه، دراز، بدون خار و به رنگ سبز تیره دارد (خصوصاً در سطح زیرین). گلهای آن آبی و بنفش و میوه آن قهوه ای درخشان که انتهای آن تارهای سفید دیده می شود. گل آذین آن چندین کلاپرک انتهایی گوشتی دارد. گل در اواخر بهار تا اواخر تابستان باز می شود. در انتهای ساقه میوه آن که به شکل میوه کاج یا سیب فلس دار است مشاهده می شود. گلبرگهای آن ضخیم و گوشتی بوده و انتهای گلبرگها ضخیم تر است که مصرف خوراکی دارد. رومیها در حدود ۲۰۰۰ سال پیش این گیاه را پرورش می دادند و به عنوان سبزی در سالاد استفاده می کردند.

برگ آرتیشو یا کنگر فرنگی حاوی تا ۲٪ اسید فنولیک ، بطور عمده ۳-کافئوئیل کوئینیک اسید (کلروژنیک اسید) بعلاوه ۱-۳ دی O- کافئوئیل کوئینیک اسید (سینارین) و کافنیک اسید ، ۴٪ لاکتون های سس کوئی ترین ، ۸۳-۴۷٪ سیناروپیسرین و ۱۱٪ فلاونوئیدها شامل اسکولیموزید و فیتواسترول ها (تاراکساسترول) ، قند ، اینولین ، آنزیم ها و روغن ولاتیل می باشد .

عصاره هایی که از برگ آرتیشو تهیه شده اند ALE (Artichoke Leaf Extract) از قرن ۱۸ در اروپا به طور سنتی در درمان سوء هاضمه و اختلالات کبدی مورد استفاده بوده است (Speroni, 2003).

۲-۲ مبانی نظری پژوهش

اثرات فارماکودینامیک متعدد عصاره برگ کنگر فرنگی مانند مهار بیوستنز کلسترول، مهار اکسیداسیون LDL، تأثیر بر سطوح لیپید پلاسما و اثرات آنتی اکسیدانتی قوی در محافظت از سلولهای کبدی در مطالعات *in vitro* بدلیل وجود اسیدهای مونو و دی کافئوئیل کوئینیک (مانند کلروژنیک اسید و سینارین)، کافنیک اسید و فلاونوئیدها (مانند لوتئین-۷ O- گلیکوزید) که اجزاء فنولیک عمده ALE هستند می باشد. با این حال در مطالعات *in vivo* نه تنها اجزاء اصلی عصاره بلکه متابولیت‌های آنها نیز ممکن است اثر بخشی داشته باشند (Mulinacci, 2004). (Wittemer, 2005).

۲-۳ مروری بر مطالعات انجام یافته

۲-۳-۱ مطالعات انجام شده در ایران

مطالعات محدودی در ایران بر روی گیاه کنگر فرنگی انجام شده است و هیچ یک از آنها اثر درمانی این گیاه را در بیماران مبتلا به NASH مورد بررسی قرار نداده اند.

دکتر نارنجکار و همکاران در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد در سال ۲۰۰۹ اثر مصرف خوراکی کنگر فرنگی (آرتیشو) بر میزان گلوکز و چربیهای سرم در مدل تجربی دیابت قندی در موش صحرایی مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه ۳۲ موش صحرایی ماده به چهار گروه یکسان؛ کنترل، کنترل تحت درمان با گیاه، دیابتی

شده و دیابتی شده تحت درمان با گیاه تقسیم شدند. دو گروه تحت درمان با گیاه، پودر این گیاه را مخلوط با غذای استاندارد موش با نسبت وزنی ۶.۲۵ درصد دریافت کردند. میزان گلوکز و لیپیدهای سرم قبل از بررسی و در هفته های سوم و ششم پس از بررسی تعیین شد و نتایج تحقیق نشان داد که مصرف خوراکی کنگر فرنگی در موشهای صحرایی دیابتی شده دارای اثر کاهنده قند خون بوده و موجب تغییر سودمند در سطح کلسترول HDL و LDL شده است (Narenjkar, 2009).

بررسی اثر عصاره هیدروالکلی شوید و کنگر فرنگی در مقابله با دیابت قندی نوع اول که توسط احمدی در سال ۸۷ انجام شد، ۲۵ رت نر بالغ به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. به رتهای گروه شاهد هم حجم مواد تزریقی سرم فیزیولوژی تزریق شد. گروه دوم با تزریق آلوکسان منوهیدرات دیابتی شدند. گروه سوم مشابه گروه دیابتی شدند و گلی بنکلامید دریافت کردند. به رت های دیابتی شده گروه چهارم عصاره شوید و گروه پنجم کنگر فرنگی با دوز ۳۰۰ mg/kgb تزریق گردید. نتایج نشان داد که عصاره هیدروالکلی شوید و کنگر فرنگی میزان گلوکز، کلسترول، تری گلیسرید، VLDL-C و LDL-C را به طور معنی داری کاهش داده و HDL-C را به طور معنی داری افزایش داده و اثر عصاره ها بر فاکتورهای بیوشیمیایی مورد نظر در حد گلی بنکلامید بوده است (Ahmadi Mahmoodabadi, 2008).

همچنین مطالعه دیگری که از احمدی و همکاران در سال ۲۰۰۷ به چاپ رسید اثر جلوگیری کنندگی عصاره هیدروالکلی کنگر فرنگی را بر دیابت نوع یک در موش های نر مورد بررسی قرار داد. در این مطالعه ۲۰ سر رت نر بالغ به ۴ گروه تقسیم شدند. موشهای گروه کنترل سرم فیزیولوژی دریافت کردند. گروه دوم (دیابتی) ۱۲۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن مونوهیدرات الوکسان دریافت کردند. گروه سوم ۰.۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن گلی بن کلامید به علاوه درمان شبیه گروه دوم دریافت کردند و گروه چهارم ۱۲۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن مونوهیدرات الوکسان به همراه ۳۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن عصاره کنگر فرنگی دریافت کردند. ۴۸ ساعت بعد از آخرین تزریق نمونه خونی از موشها گرفته شد. نتایج این مطالعه نشان داد عصاره هیدروالکلی کنگر فرنگی می تواند به طور موثری از دیابت نوع یک جلوگیری کند (Ahmadi Mahmoodabadi, 2007).

در مطالعه ای که در مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد در سال ۹۰ توسط حیدریان و همکاران انجام شد. اثر عصاره آبی اندام هوایی کنگر فرنگی بر هیپر لیپیدمی، استرس اکسیداتیو و فعالیت آنزیم

سوپراکسید دیسموتاز در رت‌های دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۲۴ سر رت صحرایی نر به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول به عنوان گروه کنترل، غذای عادی دریافت کردند. سه گروه دیگر با استرپتوزوتوسین دیابتی شدند. سپس گروه دوم غذای عادی پلست شده، گروه سوم و چهارم غذای عادی به همراه عصاره کنگر فرنگی به ترتیب با دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن برای مدت زمان ۲۱ روز به صورت گاوژ دریافت کردند. نتایج مطالعه نشان داد درمان با عصاره آبی کنگر فرنگی باعث کاهش غلظت گلوکز، کلسترول تام، تری گلیسرید، VLDL-C، مالون دی آلدئید و هموگلوبین گلیکوزیله و افزایش HDL-C، ظرفیت آنتی اکسیدانی پلازما و فعالیت SOD در رت‌های تحت درمان نسبت به گروه کنترل دیابتی شد (Heidarian, 2011).

در مطالعه دیگری که با هدف بررسی اثر مصرف خوراکی کنگر فرنگی بر پاسخگویی انقباضی آئورت سینه ای موش صحرایی دیابتی توسط نارنجکار و همکاران در سال ۱۳۸۹ در مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد انجام شد موش‌های صحرایی به چهار گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با گیاه، دیابتی و دیابتی تحت درمان با گیاه تقسیم بندی شدند. دو گروه تحت تیمار با گیاه، پودر گیاه کنگر فرنگی مخلوط شده با غذای استاندارد موش را با نسبت وزنی ۶.۲۵ درصد به مدت ۶ هفته دریافت کردند. نتایج نشان داد پاسخ انقباضی آئورت سینه ای در گروه دیابتی تحت درمان با کنگر فرنگی به کلرور پتاسیم تفاوت معنادار نسبت به گروه دیابتی نشان نداد و این پاسخ در مورد نورآدرنالین در گروه دیابتی تحت تیمار به طور معنادار کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود. هم چنین هیچ گونه تغییر معنادار در پاسخ انقباضی به کلرور پتاسیم و نورآدرنالین در گروه کنترل تحت تیمار در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد. به عبارتی مصرف خوراکی کنگر فرنگی به مدت ۶ هفته دارای اثر هیپوگلیسمیک بوده و در کاهش پاسخ انقباضی سیستم عروقی و به احتمال در جلوگیری از بروز هیپرتانسیون متعاقب در مدل تجربی دیابت قندی نوع ۱ در موش صحرایی مؤثر می باشد (Narenjkar, 2010).

حیدریان و همکاران همچنین در سال ۲۰۱۳ در مرکز تحقیقات بیوشیمی بالینی دانشگاه شهرکرد اثر محافظتی عصاره برگ کنگر فرنگی را بر پارامترهای بیوشیمیایی موش‌های مسموم با سرب مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه ۳۲ موش به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه اول رژیم استاندارد دریافت کردند، گروه دوم، سوم و چهارم روزانه ۵۰۰ میلی گرم سرب به ازای کیلوگرم رژیم، ۵۰۰ میلی گرم سرب به ازای کیلوگرم رژیم بعلاوه ۳۰۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن عصاره برگ کنگر فرنگی، و ۵۰۰ میلی گرم سرب به ازای کیلوگرم رژیم بعلاوه ۱ میلی

گرم ویتامین C به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به مدت ۶ هفته دریافت کردند. یافته ها نشان داد عصاره کنگرفرنگی در موشهای مسموم شده با سرب خاصیت شلاته کنندگی مناسبی برای کاهش دادن میزان سرب خون در مقایسه با گروه کنترل و گروه های درمان شده با ویتامین C دارد (Heidarian, 2013).

در مطالعه روغنی و همکاران در سال ۲۰۰۹ که در Journal of dietary supplements به چاپ رسید اثر بخشی عصاره برگ کنگرفرنگی در بیماران مبتلا به فشارخون خفیف (فشار سیستولیک ۱۵۹-۱۴۰ بر فشار دیاستولیک ۹۹-۹۰) مورد مطالعه قرار گرفت. در این کارآزمایی بالینی دو سوکور افراد به ۳ گروه تقسیم شدند. دو گروه درمان که به مدت ۱۲ هفته روزانه ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم عصاره کنگرفرنگی دریافت کردند و گروه دریافت کننده پلاسیبو. نتایج نشان داد که استفاده از عصاره کنگرفرنگی ممکن است اثر کاهش دهنده فشارخون در افراد با فشارخون خفیف داشته باشد (Roghani-Dehkordi, 2009).

۲-۳-۲ مطالعات انجام شده در جهان

در دانشگاه ایووا آمریکا در سال ۲۰۱۲ Qiang و همکاران اثر عصاره آرتیشو بر کاهش کلسترول پلاسما و افزایش اسیدهای صفراوی مدفوعی در هامستر مورد آزمایش قرار دادند. در این مطالعه ۶۴ هامستر به مدت ۶ هفته با رژیم کنترل و یک رژیم مشابه حاوی عصاره برگ آرتیشو (4.5g/kg diet) تغذیه شدند و نتایج تحقیق نشان داد که عصاره برگ آرتیشو سطوح کلسترول پلاسمای هامستر را از طریق مکانیسم افزایش ترشح اسیدهای صفراوی و استرهای طبیعی مدفوعی بعد از ۴۲ روز تغذیه کاهش می دهد (Qiang, 2012).

در مطالعه ای که توسط Metwally و همکاران در سال ۲۰۱۱ در مصر انجام شد اثرات محافظت کننده روغن ماهی و آرتیشو بر کارسینومای سلولهای کبدی در رت مورد بررسی قرار گرفت. تزریق دی اتیل نیتروزآمین DEN (۱۰۰ mg/kg bw) با دژنراسیون و نکروز سلولهای کبدی باعث کاهش معنی دار گزانتین اکسیداز بافتی، گلوتامین، گلوکاتینون S ترانسفراز و افزایش برجسته ای در سطوح مالون دی الدیید و نیتریک اکساید شد. سطوح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، آلفا فیتوپروتئین و فریتین افزایش معنی داری نشان داد. در سطوح آسپارات آمینوترانسفراز، آلانین آمینوترانسفراز، گاماگلوتامیل ترانسفراز، آلکالین فسفاتاز و بیلیروبین توتال افزایش معنی داری پیدا شد و کاهش معنی داری در توتال پروتئین بافتی و آلبومین سرم دیده شد. درمان با روغن ماهی (۵٪،

۱۰٪) یا برگها و سرشاخه های آرتیشو (۵/۰، ۱ گرم) به مدت ۲۵ روز منجر به تعدیل معنی دار تغییرات ایجاد شده از DEN در پارامترهای بیوشیمیایی شد. در مقایسه با گروه کنترل در گروه تحت مطالعه از نظر بافت شناسی ساختار نرمال تری مشاهده شد (Metwally, 2011).

در مطالعه دیگری که در ایتالیا در سال ۲۰۰۸ توسط Miccadei و همکاران انجام شد خصوصیات آنتی اکسیدانته و آپوپتوتیک عصاره پلی فنولیک قسمت های خوردنی آرتیشو بر روی هپاتوسیت های کشت شده رت و سلول های هپاتوما ی انسانی مورد بررسی قرار گرفت، هپاتوسیت هایی که در معرض H_2O_2 ایجاد شده توسط گلوکز اکسیداز بودند تحت درمان با عصاره آرتیشو یا کلروژنیک اسید خالص و یا آنتی اکسیدانت معروف (DPPD) (N,N'-diphenyl-p-phenylenediamine) قرار گرفتند. نتایج تحقیق نشان داد که عصاره آرتیشو در مقایسه با DPPD سبب محافظت سلولها از استرس اکسیداتیو شد. به علاوه عصاره آرتیشو و کلروژنیک اسید از تجمع مالون دی الدد به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و مرگ سلولی و کاهش گلوکاتایون درون سلولی جلوگیری کردند. *viability* سلولهای G2 کبد انسانی با عصاره آرتیشو در ۲۴ ساعت بصورت وابسته به دوز کاهش یافت در حالیکه کلروژنیک اسید بر میزان مرگ سلولی هیچ اثر برجسته ای نداشت. همچنین عصاره آرتیشو بیشتر از کلروژنیک اسید باعث آپوپتوز شد. بنابراین یافته های این تحقیق نشان می دهد که عصاره آرتیشو قابلیت آنتی اکسیدانته برجسته ای دارد که سبب محافظت هپاتوسیتها از استرس اکسیداتیو می شود به علاوه عصاره آرتیشو *viability* سلولی را کاهش داد و برخط سلولی سرطان کبد انسانی فعالیت آپوپتیک داشت (Miccadei, 2008).

در مطالعه ای که توسط Rondanelli و همکاران در سال ۲۰۱۱ در ایتالیا بر روی ۳۹ فرد دارای اضافه وزن با هدف ارزیابی اثربخشی مکمل رژیم حاوی عصاره *phaseolus vulgaris* و سینارا اسکولیموس بر سیری و قند و لیپید بصورت کار آزمایی بالینی دوسرکور انجام شد، گروه دریافت کننده مکمل پس از ۸ هفته اثرات مفید این ماده را بر کنترل اضافه وزن و دیس گلیسمی نشان دادند (Rondanelli, 2011).

Rondanelli و همکاران در سال ۲۰۱۳ نیز مطالعه دیگری با هدف ارزیابی اثربخشی عصاره سینارا اسکولیموس بر الگوی قندی ۵۵ فرد مبتلا به (IGF) *impaired fastingghyaemia* بصورت کار آزمایی بالینی دوسرکور در ایتالیا انجام دادند. افراد شرکت کننده در این مطالعه به مدت ۸ هفته پلاسیبو یا عصاره ای از سینارا اسکولیموس

(۶۰۰ mg/day دریافت کردند . نتایج نشان داد که گروه دریافت کننده مکمل کاهش معنی داری در FBS شاخص مقاومت به انسولین (HOMA) ، هموگلوبین گلیکوزیله، متوسط گلوکز مشتق شده از A1c (ADAG) و الگوهای لیپیدی داشتند و این مطالعه اثر بخشی عصاره سیناراسکولیموس را در کاهش پارامترهای گلیکومتابولیک بیماران IGF دارای اضافه وزن به اثبات رساند (Rondanelli, 2013).

در مطالعه ای که توسط Wider و همکاران در انگلستان در سال ۲۰۰۹ انجام گرفت به منظور بررسی اثر عصاره برگ آرتیشو بر درمان هیپرکلسترولمیا چندین مقاله مورد بررسی قرار گرفت. سطوح میانگین توتال کلسترول حداقل ۵/۱۷ mmol/L (۲۰۰ mg/dl) تعریف شد. در سه مورد RCTs توتال کلسترول خون با مصرف عصاره برگ آرتیشو به طور معنی داری نسبت به پلاسیبو کاهش نشان داد به ترتیب ۴/۲٪ در مدت ۱۲ هفته، ۱۸/۵٪ در ۴۲ روز و در مطالعه دیگر بیان می کند که عصاره برگ آرتیشو به طور معنی داری کلسترول خون را در مقایسه با پلاسیبو در زیر گروهی از بیماران با سطوح توتال کلسترول بیشتر از ۲۳۰ mg/dl کاهش داده است (Wider, 2009).

در یک مطالعه که توسط Saffa H Mohammed و همکاران سال ۲۰۱۳ در مصر انجام گرفت اثر بخشی عصاره کنگر فرنگی و اجزا تشکیل دهنده آن در NASH ناشی از رژیم پرچرب درموش ماده مورد بررسی قرار گرفت ۴۰ موش بالغ به ۴ گروه تقسیم شدند ، یک گروه سالم شاهد و ۳ گروه به مدت ۳۲ هفته برای ایجاد NASH رژیم پرچرب دریافت کردند . این حیوانات به گروه NASH ، گروه درمان با عصاره کنگر فرنگی و گروه درمان با اجزا خالص عصاره اختصاص یافتند و نتایج مطالعه نشان داد استفاده از کنگر فرنگی و یا اجزا خالص آن سبب کاهش معنی دار در فعالیت ALT ، سطوح کلسترول ، LDL کلسترول و تری گلیسرید و همچنین لپتین ، resistin ، TNF-α و افزایش معنی دار HDL و آدیپونکتین شد (Safaa, 2013).

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۹ توسط Huber و همکاران در آلمان بر روی ۱۷ بیمار مبتلا به هپاتیت C مزمن با هدف بررسی اثر عصاره برگ کنگر فرنگی بر آنزیمهای کبدی ، بار میکروبی و تخفیف علائم بیماری مانند خستگی ، درد مبهم قسمت فوقانی شکم و مشکلات مفصلی انجام شده بود . بیماران به مدت ۱۲ هفته ۳۲۰۰ mg/day عصاره برگ کنگر فرنگی دریافت کردند و نتایج تحقیق نشان داد در هیچ یک از بیماران بعد از ۱۲ هفته مداخله تغییر معنی داری در میزان آنزیمها و بار میکروبی در مقایسه با شروع مداخله ایجاد نشد ، علائم بیماری بعد از ۴ هفته

درمان با عصاره تخفیف یافت و میزان تحمل به عصاره خوب تا عالی گزارش شد و عوارض جانبی جدی رخ نداد (Huber, 2009).

فصل سوم :

روش پژوهش

۳-۱ مقدمه

این فصل به تفصیل به روش اجرای پژوهش می پردازد.

۳-۲ نوع پژوهش

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دو سو کور (بی خبر) می باشد.

۳-۳ جامعه پژوهش همراه با معیارهای ورود و خروج

جامعه پژوهش این مطالعه افراد مراجعه کننده به درمانگاه گوارش بیمارستان فوق تخصصی شهید چمران تهران بودند که براساس نتایج سونوگرافی و آزمایشگاهی، توسط پزشک فوق تخصص گوارش و کبد (مشاور طرح) به عنوان بیمار مبتلا به NASH تشخیص داده شدند که با در نظر گرفتن معیارهای زیر می توانستند در این کارآزمایی بالینی دو سو کور وارد شوند.

معیارهای ورود شامل: سطوح بالای آنزیمهای کبدی (≤ 30 U/L)، وجود شواهد Fatty liver در سونوگرافی شکم و پروفایل قند و لیپید شامل: کلسترول توتال < 200 mg/dl، HDL > 40 mg/dl در آقایان و

HDL > 50 در خانمها، TG < 150 mg/dl، FBS < 100 mg/dl و BMI ≤ 25 kg/m²

معیارهای خروج شامل: مصرف روزانه الکل، وجود دیابت تیپ ۱، وجود بیماریهای همزمان کبدی شامل هپاتیت B و C، هپاتیت اتوایمیون، ویلسون، هموکروماتوز، کمبود الف-۱-آنتی تریپسین و انسداد صفراوی، مصرف همزمان ویتامین C، ویتامین E، livergol، داروهای هپاتوتوکسیک از جمله فنی توئین، ایزونیازید، ریفامپین، مصرف داروهای تحریک والقاکننده NASH از جمله امیودارون، بلوک کننده های کانال کلسیم و تاموکسیفن، مصرف داروهای کاهنده قند و چربی خون، بارداری و شیردهی، حساسیت و آلرژی به گیاهان خانواده کاسنی، وجود بیماریهای تهدید کننده حیات.

۳-۴ روش نمونه گیری و حجم نمونه

با در نظر گرفتن خطای نوع اول ۵٪ و نوع دوم ۲۰٪ و میانگین ALT و AST در بیماران NASH به ترتیب برابر با ۵۳/۲ و ۴۲/۰۴ و انحراف معیار به ترتیب برابر با ۴/۶۹ و ۲/۵۸ (Orangi, 2011) و مقدار کاهش متوسط ۵ واحد، حجم نمونه با استفاده از نرم افزار stata ویرایش ۱۰، معادل ۲۴ نفر در هر گروه به دست می آید که با در نظر گرفتن ۲۰٪ ریزش از نمونه در هر گروه ۳۰ نفر مورد نیاز بود. از نرم افزار spss و تولید اعداد تصادفی جهت تصادفی نمودن انتخاب نمونه ها استفاده شد و به این ترتیب مشخص شد در هر یک از دو گروه ۳۰ نفری (گروه مداخله و گروه پلاسبو) کدام اعداد قرار گرفتند سپس بیماران به ترتیب مراجعه در یکی از این دو گروه قرار گرفتند.

۳-۵ روش گردآوری داده ها

بیمارانی که با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج از مطالعه توسط پزشک فوق تخصص گوارش و کبد ارجاع داده شدند پس از مطالعه فرم اطلاع رسانی شرکت در مطالعه و تکمیل فرم رضایت نامه در لیست داوطلبین این تحقیق قرار گرفتند. سپس مشخصات اولیه این بیماران در فرم گردآوری اطلاعات که به این منظور تهیه شده بود جمع آوری شد. این بیماران موظف بودند آزمایشهای خون مورد نیاز در شروع مطالعه را انجام داده و با جواب آزمایشات در روز مقرر مراجعه نمایند. تا اطلاعات مربوط به آزمایش خون اولیه در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت گردد.

رژیم غذایی برای هر بیمار به طور اختصاصی با توجه به قد، وزن، سن و درصد فعالیت و با استفاده از فرمول مفلین محاسبه شد و ورزش، روزانه ۲۰ دقیقه پیاده روی/ ۵ روز در هفته توصیه شد.

هر دو گروه علاوه بر توصیه به رژیم غذایی و ورزش، بسته دارویی مربوط به خود را بدون اطلاع از محتویات آن دریافت کردند.

گروه مداخله روزانه ۲۷۰۰ mg عصاره کنگرفرنگی معادل ۶ عدد قرص همراه با وعده های غذایی (۲ قرص با صبحانه، ۲ قرص با وعده ناهار و ۲ قرص با وعده شام) به مدت ۲ ماه دریافت کردند. هر قرص حاوی ۴۵۰ میلی

گرم عصاره هیدروالکلی سینارا اسکولیموس است که بر مبنای ۲۰ میلی گرم کلروژنیک اسید استاندارد شده و توسط شرکت دارویی دینه ایران تهیه شده است. این شرکت عصاره را از برگهای گیاه کنگرفرنگی (synara scolymus) تهیه کرده که به طور اختصاصی و انحصاری در مزارع مجتمع صنایع داروئی دینه ایران در استان قزوین کشت می شود و بذر این گیاه از نسل سوم است و از شرکت معروف جانی سیدز امریکا تهیه شده است. بر اساس مطالعات انجام یافته عصاره کنگرفرنگی هیچ گونه تداخل دارویی و غذایی نداشته و هیچ گونه عارضه جانبی با مصرف این مقدار گزارش نشده و میزان تحمل به آن خوب تا عالی گزارش شده است (Zargari, 1993). گروه پلاسیبو نیز روزانه ۶ عدد قرص پلاسیبو (پلاسیبو نیز توسط شرکت دینه با همان مشخصات فقط حاوی اکسیپانت و بدون ماده موثره تهیه شد) ۲ قرص با صبحانه، ۲ قرص با وعده نهار و ۲ قرص با وعده شام به مدت ۲ ماه دریافت کردند.

۳-۶ ابزار گردآوری داده ها

در شروع مطالعه اطلاعات اولیه بیماران با مصاحبه و ثبت در فرم گردآوری اطلاعات که به این منظور تهیه شده بود جمع آوری شد.

- اطلاعات دموگرافیک شامل: وزن، قد، سن، جنسیت.
 - قد و وزن: با استفاده از دستگاه ترازو و قدسنج سکا مدل ۷۵۵ ساخت کشور آلمان اندازه گیری شد. قد بیمار در حالت ایستاده و بدون کفش با دقت ۱۰ میلی متر وزن بیمار با لباس سبک و بدون کفش با دقت ۱۰۰ گرم.
 - نتایج آزمایشگاهی: با خون گیری از بیماران و اندازه گیری مقادیر سرمی آنزیمهای کبدی (ALT, AST)، پروفایل لیپیدی (کلسترول تام، LDL کلسترول، HDL کلسترول و تری گلیسرید) و FBS.
- فعالیت آنزیم ALT و AST کبدی به روش رنگ سنجی (colorimetrically) با استفاده از کیت مخصوص شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران و بر اساس متد Reitman and Frankel اندازه گیری شد (Reitman, 1957).

توتال کلسترول به روش رنگ سنجی، با استفاده از کیت مخصوص شرکت پارس من ساخت کشور ایرانو بر اساس متد Allain اندازه گیری شد (Allain, 1974).

LDL کلسترول به روش رنگ سنجی ، با استفاده از کیت مخصوص شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران و بر اساس متد Assman اندازه گیری شد (Assman, 1984).

HDL کلسترول به روش رنگ سنجی ، با استفاده از کیت مخصوص شرکت پارس من ساخت کشور ایران و بر اساس متد Lopez-Virella اندازه گیری شد (Lopez – Virella, 1977).

تری گلیسرید به روش رنگ سنجی ، با استفاده از کیت مخصوص شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران و بر اساس متد Fassati and Prencipe اندازه گیری شد (Fassati, 1982).

FBS یا قندخون ناشتا به روش ارتوتولوئیدین، با استفاده از کیت مخصوص شرکت پارس آزمون ساخت کشور ایران اندازه گیری شد.

در پایان مطالعه دوباره آزمایش خون انجام شد و نتایج آزمایشگاهی مربوط به مقادیر سرمی آنزیمهای کبدی (ALT, AST)، پروفایل لیپیدی (کلسترول تام ، LDL کلسترول ، HDL کلسترول و تری گلیسرید) ، FBS و همچنین میزان وزن بدن ثبت شد .

۳-۷ روش تجزیه و تحلیل داده ها

اطلاعات به دست آمده وارد نرم افزار spss_16 شده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت . نتایج بصورت میانگین به همراه انحراف معیار گزارش شد . مقایسه متغیرها در دو گروه قبل از مداخله برای نشان دادن همسان بودن دو گروه با استفاده از آزمون t مستقل انجام شد . از آزمون t زوجی برای مقایسه متغیرهای کمی قبل و بعد از مداخله در دو گروه استفاده شد . برای مقایسه مقدار کاهش یا افزایش در متغیرهای کمی در دو گروه از آزمون t مستقل استفاده شد و سطح معنی داری 0.05 در نظر گرفته شد.

۳-۸ مکان و زمان مطالعه

درمانگاه گوارش و درمانگاه تغذیه بیمارستان فوق تخصصی شهید چمران تهران / زمستان ۹۲ الی تابستان ۹۳.

۳-۹ محدودیت های پژوهش

کمبود مطالعات مشابه انسانی و زمان طولانی که سبب از دست رفتن نمونه ها می شد.

۳-۱۰ ملاحظات اخلاقی

موضوع این مطالعه در هفتاد و چهارمین شورای منطقه ای اخلاق در پژوهشهای علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین مورخه ۹۲/۷/۱۷ و شماره نامه ۲۸/۲۰/۷۹۲۹ مطرح و اجرای آن از نظر اخلاقی بلامانع اعلام شد و در کمیته اخلاق به تصویب رسید.

همچنین این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT با شماره IRCT2014070218321N1 ثبت گردید.

در این مطالعه پس از ارائه توضیحات لازم در فرم اطلاع رسانی در مورد درمان با عصاره برگ کنگرفرنگی به بیماران، از آنها رضایت نامه کتبی گرفته و در پرونده آنان بایگانی شد. همچنین اطلاعات شخصی هر فرد به طور محرمانه نگهداری شد. تمام بیماران در این مطالعه به طور رایگان مشاوره رژیم درمانی دریافت کردند.

۳-۱۱ تعریف واژه ها

ردیف	عنوان متغیر	نوع متغیر			کمی		کیفی		تعریف علمی - عملی	نحوه اندازه گیری	مقیاس
		زمانی	مستقل	وابسته	پویسته	گسسته	اسمی	رتبائی			
۱	سن	*			*				عدد سال های زندگی فرد	پرسش از بیمار	سال
۲	جنس	*					*		فنوتیپ افراد	براساس مشاهده	مرد/زن
۳	وزن		*		*				سنگینی	وزن کردن با ترازو	kg
۴	قد	*			*				بلندی یا طول بدن	اندازه گیری با متر	m
۵	گروه		*				*		گروه مداخله و گروه پلاسیبو	-	-
۶	ALT			*	*				سطح خونی آنزیم آلانین آمینوترانسفراز	براساس چک لیست	U/L
۷	AST			*	*				سطح خونی آنزیم آسپارات ترانسفراز	براساس چک لیست	U/L
۸	Cholesterol			*	*				سطح خونی کلسترول توتال	براساس چک لیست	Mg/dl
۹	LDL-C			*	*				سطح LDL-Cخونی	براساس چک لیست	Mg/dl

Mg/dl	براساس چک لیست	سطح HDL-C خونی				*	*			HDL-C	۱۰
Mg/dl	براساس چک لیست	سطح خونی تری گلسیرید				*	*			TG	۱۱
Mg/dl	براساس چک لیست	سطح خونی قند ناشتا				*	*			FBS	۱۲

ALT: Alanine Amino Ttransferase

AST: Aspartate Amino Transferase

FBS: Fasting Blood Sugar

Chol: Cholesterol

LDL: Low Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

TG: Triglycerides

فصل چهارم :

یافته ها

۴-۱ یافته ها

از ۶۰ نفر بیمار مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی شرکت کننده در این مطالعه ۳۹ نفر مرد (۶۵٪) و ۲۱ نفر زن (۳۵٪) بودند با میانگین سنی 48.55 ± 10.69 سال (جدول ۴-۱).

جدول ۴-۱ میانگین متغیرها در افراد شرکت کننده در مطالعه

متغیرها	تعداد	میانگین \pm انحراف معیار
سن (سال)	۶۰	48.55 ± 10.69
وزن بدن (کیلوگرم)	۶۰	82.85 ± 14.97
قد (سانتی متر)	۶۰	166.68 ± 8.07
نمایه توده بدن مجذور قد / وزن	۶۰	29.73 ± 4.11
آنزیم ALT کبدی (واحد در لیتر)	۶۰	77.95 ± 32.03
آنزیم AST کبدی (واحد در لیتر)	۶۰	45.02 ± 11.87
قندخون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۶۰	107.75 ± 24.49
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	۶۰	210.07 ± 0.58
LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۶۰	119.12 ± 29.80
HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۶۰	45.68 ± 9.02
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۶۰	186.62 ± 68.62

هر یک از دو گروه مداخله و پلاسبو شامل ۳۰ نفر بودند در گروه مداخله ۲۱ نفر مرد (۷۰٪) و ۹ نفر زن (۳۰٪) و در گروه پلاسبو ۱۸ نفر مرد (۶۰٪) و ۱۲ نفر زن (۴۰٪). میانگین سنی بیماران 47.28 ± 8.12 سال در گروه مداخله و 49.83 ± 12.78 سال در گروه پلاسبو بود. دو گروه همچنین در دیگر خصوصیات مانند وزن بدن، سطوح آنزیمهای کبدی، پروفایل لیپیدی و قندخون ناشتا مشابه بودند و p-value محاسبه شده برای هر یک از متغیرها بیشتر از ۰.۰۵ بود (جدول ۴-۲).

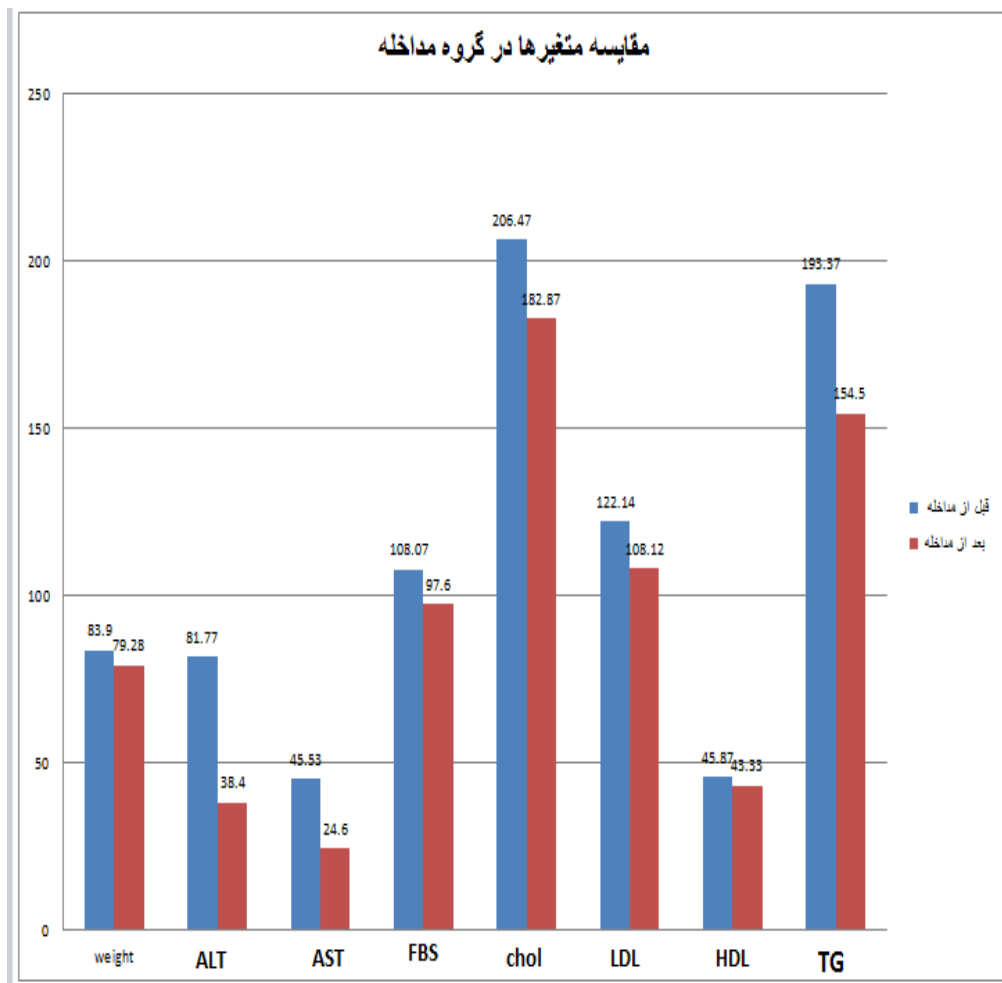
جدول ۴-۲: مقایسه متغیرها در دو گروه مداخله و گروه پلاسبو قبل از شروع مداخله

متغیرها	گروه مداخله ۳۰ نفر انحراف معیار± میانگین	گروه پلاسبو ۳۰ نفر انحراف معیار± میانگین	P-value
آنزیم ALT کبدی (واحد در لیتر)	۸۱.۷۷±۳۸.۷۳	۷۴.۱۳±۳۳.۶۱	۰.۳۶۰
آنزیم AST کبدی (واحد در لیتر)	۴۵.۵۳±۱۳.۷۸	۴۴.۵۰±۹.۸۲	۰.۷۳۹
قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۰۸.۰۷±۲۸.۹۰	۱۰۷.۴۳±۱۸.۴۸	۰.۹۲۰
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	۲۰۶.۴۷±۳۱.۲۰	۲۱۳.۶۷±۴۸.۴۸	۰.۴۹۷
LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۲۲.۱۴±۳۰.۴۲	۱۱۶.۰۹±۲۹.۳۸	۰.۴۳۶
HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۵.۸۷±۱۰.۴۶	۴۵.۵۰±۷.۵۰	۰.۸۷۷
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۹۳.۳۷±۸۶.۰۳	۱۷۹.۸۷±۴۵.۶۷	۰.۴۵۱
وزن بدن (کیلوگرم)	۸۳.۹۰±۱۵.۸۳	۸۱.۸۱±۱۴.۲۵	۰.۵۹۲

جدول ۴-۳: مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله

متغیرها	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value
آنزیم ALT کبدی (واحد در لیتر)	۸۱.۷۷±۳۸.۷۳	۳۸.۴۰±۱۴.۱۵	<۰.۰۰۱
آنزیم AST کبدی (واحد در لیتر)	۴۵.۵۳±۱۳.۷۸	۲۴.۶۰±۷.۴۳	<۰.۰۰۱
قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۰۸.۰۷±۲۸.۹۰	۹۷.۶۰±۱۴.۵۰	۰.۰۲۹
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	۲۰۶.۴۷±۳۱.۲۰	۱۸۲.۸۷±۳۴.۶۴	۰.۰۰۱
LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۲۲.۱۴±۳۰.۴۲	۱۰۸.۱۲±۳۲.۳۶	۰.۰۳۹
HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	۴۵.۸۷±۱۰.۴۶	۴۳.۳۳±۸.۲۰	۰.۱۲۹
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	۱۹۳.۳۷±۸۶.۰۳	۱۵۴.۵۰±۸۴.۹۳	۰.۰۱۱
وزن بدن (کیلوگرم)	۸۳.۹۰±۱۵.۸۳	۷۹.۲۸±۱۴.۲۵	<۰.۰۰۱

نمودار ۱-۴ مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله



جدول ۴-۴ مقادیر و درصد تغییر متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه مداخله

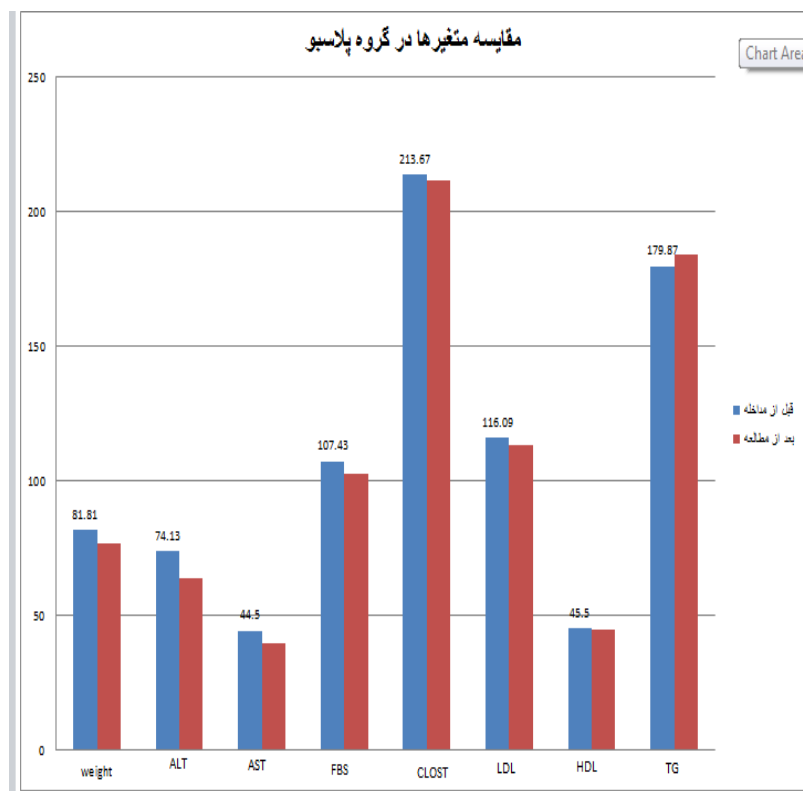
متغیرها	مقدار تغییرات	درصد تغییرات
آنزیم ALT کبدی (واحد در لیتر)	43.37 ± 36.65	53.03%
آنزیم AST کبدی (واحد در لیتر)	20.93 ± 13.94	45.96%
قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	10.47 ± 24.99	9.68%
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	236.0 ± 33.21	11.43%
LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	140.2 ± 35.48	11.47%
HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	25.3 ± 8.87	5.53%
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	38.87 ± 78.38	20.1%
وزن بدن (کیلوگرم)	46.3 ± 3.31	5.5%

همانطور که در جدول ۴-۴ مشاهده می شود با تجویز عصاره برگ کنگرفرنگی به مدت ۲ ماه سطوح سرمی آنزیم ALT به میزان 36.65 ± 43.37 واحد در لیتر (53.03%) و آنزیم AST به میزان 13.94 ± 20.93 واحد در لیتر (45.96%) و میانگین وزن بدن به میزان 3.31 ± 4.63 کیلوگرم (5.5%) و کاهش یافت که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.001$). همچنین مقادیر قندخون ناشتا (9.68%) ، کلسترول توتال (11.43%) ، LDL کلسترول (11.47%) و تری گلیسرید (20.1%) کاهش نشان دادند که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$). اما مقدار کاهش در HDL به میزان 2.53 میلی گرم در دسی لیتر معنی دار نبود ($p = 0.129$).

جدول ۴-۵ : مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه پلاسبو

متغیرها	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P-value
آنزیم ALT کبدی (واحد در لیتر)	74.13 ± 23.61	64.07 ± 20.36	< 0.001
آنزیم AST کبدی (واحد در لیتر)	44.50 ± 9.82	39.60 ± 10.41	< 0.001
قندخون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	107.43 ± 18.48	102.57 ± 10.78	0.096
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	213.67 ± 48.48	211.63 ± 48.96	0.0686
LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	116.09 ± 29.38	113.23 ± 31.79	0.659
HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	45.50 ± 7.50	44.17 ± 6.10	0.689
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	179.87 ± 45.67	184.23 ± 57.83	0.659
وزن بدن (کیلوگرم)	81.81 ± 14.25	77.05 ± 14.83	< 0.001

نمودار ۲-۴ مقایسه متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه پلاسبو



جدول ۴-۶ مقادیر و درصد تغییر متغیرها قبل و بعد از مداخله در گروه پلاسبو

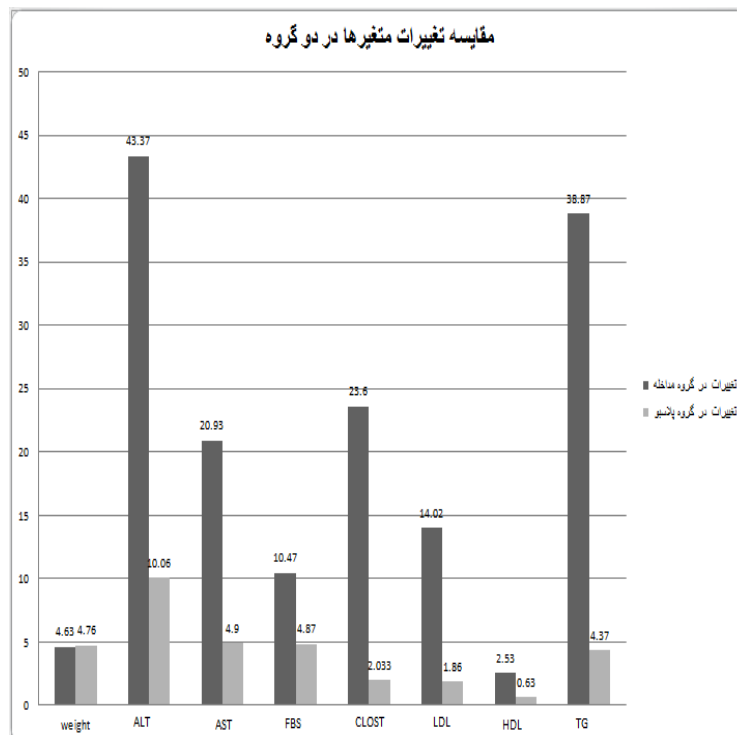
متغیرها	مقدار تغییرات	درصد تغییرات
آنزیم ALT کبدی (واحد در لیتر)	100.6 ± 12.22	13.57%
آنزیم AST کبدی (واحد در لیتر)	49.0 ± 3.72	11.01%
قندخون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	487 ± 15.49	4.52%
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	203.33 ± 27.25	0.95%
LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	186 ± 22.82	2.46%
HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	0.63 ± 8.58	1.38%
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	-4.37 ± 53.57	-2.42%
وزن بدن (کیلوگرم)	4.76 ± 3.89	5.81%

استفاده از پلاسبو سبب کاهش معنی دار ($P < 0.001$) در سطوح سرمی آنزیمهای ALT و AST شد. آنزیم ALT به میزان 12.22 ± 10.06 واحد در لیتر (13.57%) و آنزیم AST به میزان 3.72 ± 4.9 واحد در لیتر (11.01%) کاهش نشان داد. در حالیکه مقادیر کاهش در قندخون ناشتا (4.52%)، کلسترول توتال (0.95%)، LDL کلسترول (2.46%)، HDL کلسترول (1.38%) و تری گلیسرید (2.42%) جزئی بوده و از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$).

جدول ۴-۷: مقایسه تغییرات متغیرها بین دو گروه مداخله و پلاسبو

متغیرها	تغییرات گروه مداخله	تغییرات گروه پلاسبو	P-value
آنزیم ALT کبدی (واحد در لیتر)	43.37 ± 36.65	10.06 ± 12.22	< 0.001
آنزیم AST کبدی (واحد در لیتر)	20.93 ± 13.94	4.90 ± 3.72	< 0.001
قندخون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)	10.47 ± 24.99	4.87 ± 15.49	0.302
کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)	236.0 ± 33.21	203.33 ± 27.25	0.008
LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	140.2 ± 35.48	186 ± 22.82	0.121
HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)	2.53 ± 8.87	0.63 ± 8.58	0.403
تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)	38.87 ± 78.38	-4.37 ± 53.57	0.015
وزن بدن (کیلوگرم)	46.3 ± 3.31	47.6 ± 3.89	0.859

نمودار ۳-۴ مقایسه تغییرات متغیرها بین دو گروه مداخله و پلاسبو



جدول ۴-۸ مقایسه درصد تغییرات متغیرها در دو گروه مداخله و پلاسبو

درصد	درصد	متغیرها
تغییرات گروه پلاسبو	تغییرات گروه مداخله	
۱۳.۵۷٪	۵۳.۰۳٪	آنزیم کبدی ALT (واحد در لیتر)
۱۱.۰۱٪	۴۵.۹۶٪	آنزیم کبدی AST (واحد در لیتر)
۴.۵۲٪	۹.۶۸٪	قند خون ناشتا (میلی گرم در دسی لیتر)
۰.۹۵٪	۱۱.۴۳٪	کلسترول توتال (میلی گرم در دسی لیتر)
۲.۴۶٪	۱۱.۴۷٪	LDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۱.۳۸٪	۵.۵۳٪	HDL کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
-۲.۴۲٪	۲۰.۱٪	تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۵.۸۱٪	۵.۵٪	وزن بدن (کیلوگرم)

مقایسه تغییرات متغیرها بین گروه مداخله و گروه پلاسبو (جدول ۴-۷) نشان داد که در گروه مداخله با عصاره برگ کنگرفرنگی میزان تغییر در آنزیمهای ALT و AST کبدی ($p < 0.001$) و همچنین سطوح تری گلیسرید و توتال کلسترول ($p < 0.05$) به طورمعنی دار بیشتر از گروه پلاسبو بود.

فصل پنجم :

بحث، نتیجه گیری و ارائه

پیشنهادهات

۵-۱ بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثر مصرف کنگر فرنگی (سیناراسکولیموس) بر آنزیم های ALT و AST کبدی و همچنین پروفایل لیپیدی و گلوکز ناشتای خون در بیماران مبتلا به استئاتوهپاتیت غیرالکلی انجام شد. در این کارآزمایی بالینی دوسوکور ، بیماران در گروه مداخله عصاره برگ کنگر فرنگی را به مدت ۲ ماه دریافت کردند و تغییرات در بیومارکرهای مطالعه ارزیابی شدند.

نتایج مطالعه نشان داد سطوح سرمی آنزیمهای ALT و AST کبدی در گروه مداخله با عصاره کنگر فرنگی در مقایسه با گروه پلاسبو تغییر معنی داری داشته است ($P < 0.001$) و مصرف عصاره کنگر فرنگی در بیماران سبب کاهش قابل ملاحظه ای در فعالیت آنزیمهای ALT و AST کبدی شده است. به نظر می رسد این اثر بدلیل وجود ترکیبات آنتی اکسیدان همچون اسیدهای مونو و دی کافئو کوئینیک (مانند کلروژنیک اسید و سینارین) ، کافنیک اسید و فلاونوئیدها (مانند لوتئین-۷-O گلیکوزید) باشد که از اجزاء عمده عصاره کنگر فرنگی هستند. (Azzini, 2007 Wittermer, 2005 Schutz, 2004) و کلروژنیک اسید فعال ترین آنتی اکسیدان موجود در عصاره برگ کنگر فرنگی است (Gebhardt, 1998).

آنتی اکسیدان ها ترکیباتی هستند که رادیکالهای آزاد را جمع آوری کرده و با در اختیار قرار دادن الکترون آن ها را غیر فعال می کنند و بدین طریق از اکسیداسیون غشاء سلولی جلوگیری کرده و سبب محافظت سلولها در برابر رادیکالهای آزاد و دیگر اکسیدان ها می شوند (Urquiaga, 2000 Vaya, 2001) .

اثرات آنتی اکسیدانی قوی عصاره برگ کنگر فرنگی در محافظت سلولهای کبدی در استرس اکسیداتیو در تعدادی از مطالعات *in vitro* (خارج بدنی) و مطالعات حیوانی مورد بررسی قرار گرفته است (Heidarian, 2011 Mehmetçik, 2008 Miccadei, 2011 Metwally, 2013 Heidarian, 2013). اما مطالعات انسانی و کلینیکی در این رابطه بسیار محدود است .

در مطالعه Saffa و همکاران مصرف عصاره تام و عصاره خالص شده برگ کنگر فرنگی سبب کاهش معنی دار در آنزیم ALT کبدی در موش های ماده مبتلا به NASH شد. براساس این بررسی عصاره های خالص شده نسبت به عصاره تام گیاه از فعالیت بسیار بالاتری برخوردار است که احتمالاً مربوط به غلظت بالای مشتقات مونوکافئو کوئینیک اسید نظیر کلروژنیک اسید در عصاره خالص می باشد. نتایج این مطالعه در کاهش آنزیم ALT

کبدی با مطالعه ما همخوانی دارد که می تواند دلیل آن نوع (هیدروالکلیک) و مقدار عصاره به کار رفته در این دو مطالعه باشد.

در مطالعه Huber و همکاران عصاره برگ کنگرفرنگی در بیماران مبتلا به هیپاتیت C سبب کاهش معنی دار در آنزیم های کبدی و بار میکروبی نشد هر چند که مقدار عصاره مصرفی و مدت زمان مطالعه از مطالعه ما بیشتر بود . به نظر می رسد عدم تاثیر عصاره برگ کنگرفرنگی بر کاهش آنزیم های کبدی بدلیل آسیب شدید هیپاتوسیت ها و تخلیه زیاد آنزیم های کبدی ناشی از عامل میکروبی باشد.

همچنین در مطالعه ما تغییر در پروفایل لیپید و قندخون ناشتا به طور واضح و معنی دار در گروه دریافت کننده عصاره کنگرفرنگی مشاهده شد درحالیکه در گروه پلاسبو چنین تغییراتی نداشتیم .

اثر کلروژنیک اسید و لوتئین در کاهش لیپیدها و به دنبال آن کاهش لیپوپروتئین در مطالعات مورد بررسی قرار گرفته است . این دو ماده که از اجزای عمده عصاره برگ کنگرفرنگی هستند قادرند با دخالت مستقیم در مسیر سنتز کلسترول و همچنین از طریق مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کوآ ردکتاز کبدی باعث کاهش سنتز کلسترول شوند (Gebhardt, 1998).

نتایج مطالعه ما در رابطه با اثر عصاره کنگرفرنگی بر میزان کلسترول سرمی با نتایج Pittler و همکاران هم خوانی دارد . این محققان اثر بالینی عصاره کنگرفرنگی را بر بیماران هیپرکلسترولمیک مورد بررسی قرار دادند (Pittler, 2009)

بررسی های انجام شده نشان می دهد که مکانیسم عمل کنگرفرنگی در کاهش لیپیدهای خون از طریق دخالت در مسیر بیوسنتز کلسترول و همچنین اثر بر تولید و ترشح صفرا در کبد اعمال می شود (Qiang, Qiang, 2012) Shimoda, 2003).

در مطالعه کنترل شده دیگری اثرات عصاره این گیاه در درمان کلسترول بالا و تری گلیسرید بالا نشان داده شده است (Nazni, 2006).

کاهش میزان تری گلیسرید را می توان به بهبود کنترل گلیسمیک و کاهش گلوکز توسط عصاره نسبت داد که باعث مصرف گلوکز بجای چربی ها برای تولید انرژی می گردد و استیل کوآنزیم آ حاصل از اسیدپروویک بجای اینکه وارد مراحل سنتز تری گلیسرید گردد وارد چرخه کربس شده و سبب متابولیسم نهایی گلوکز می گردد.

در مطالعه حاضر تجویز عصاره کنگر فرنگی در گروه مداخله سبب کاهش قندخون ناشتا شد که بخشی از این اثر سودمند را می توان به محتوای بالای ترکیبات آنتی اکسیدانی این گیاه نسبت داد . در این خصوص به نظر می رسد وجود ترکیبات فنلی مانند کافئیک اسید و فلاونوئیدها در عصاره برگ این گیاه مسئول این اثر باشند .

مکانیسم اثر احتمالی این گیاه در کاهش قندخون ، اثر بر جذب گلوکز می باشد . ترکیبات آنتی اکسیدانی این گیاه جذب گلوکز را در روده کاهش می دهند . این اثر بامهار آنزیم های گوارشی نظیر آنزیم آلفا آمیلاز و آلفا گلوکوزیداز که در هیدرولیز کربوهیدرات شرکت دارند ، مهار انتقال گلوکز از غشاء چین خورده روده کوچک و به تاخیر انداختن تخلیه محتویات معده به روده کوچک صورت می گیرد (Ashok, 2002). از طرفی آنتی اکسیدان های گیاهی اثر شبه انسولینی نیز دارند و جذب گلوکز را در بافت های محیطی افزایش می دهند .

از مکانیسم عمل احتمالی دیگر این گیاه اثر بر سلولهای بتا و ترمیم و بازسازی سلولهای آسیب دیده و تحریک این سلولها به ترشح انسولین است . تحقیقات خاصیت ضد دیابتیک کلروژنیک اسید را نشان می دهند (Arion, 1997 Cetto, 2001) و احتمالاً یکی از دلایل کاهش قند خون توسط کنگر فرنگی مربوط به این ترکیب است .

نکته دیگری که در این مطالعه وجود داشت این بود که تغییرات موازی در وزن بدن ، آنزیمهای کبدی و پروفایل لیپیدی به طور همزمان در گروه دریافت کننده پلاسبو دیده نشد هرچند کاهش در آنزیم های کبدی و وزن بدن را در گروه پلاسبو به مقدار جزئی داشتیم که می تواند بدلیل رعایت توصیه های رژیمی و ورزشی باشد.

متابولیسم کلسترول که به محتوای چربی کبد مربوط می شود مستقل از وزن بدن بوده و بیان کننده آن است که بیشتر چربی نگهداشته شده در کبد از سنتز کلسترول حاصل می شود (Simonen, 2010). سنتز کلسترول سلولی از طریق فعال سازی فاکتورهای نسخه برداری باند شونده با غشاء تنظیم می شوند، (SREBPs) پرتئینهای باندشونده به عناصر تنظیم کننده استرول اختصاص یافته که در کبد بسیار فراوانند و اضافه کلسترول سلولی بوسیله آسیل کوآ کلسترول آسیل ترانسفراز (ACAT) استریفیه می شود (Brown, 1997). بالا بودن سنتز کلسترول و افزایش فعالیت SREBPs در بیماران مبتلا به NASH نشان داده شده است (Caballero, 2009).

بنابراین می توان گفت اثرات کنگر فرنگی ممکن است از طریق القا و درگیر شدن در مسیرهای متابولیکی در کبد ظاهر شود.

۵-۲ نقاط قوت و ضعف مطالعه

مهمترین نقطه قوت این مطالعه نشان دادن نقش بالقوه عصاره کنگر فرنگی بر بیومارکرهای کبدی در بیماران مبتلا به NASH در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده دو سوکور بود. اگرچه مطالعات گذشته نقش این گیاه را در درمان NASH مورد بررسی قرار داده اند اما مطالعات بسیار محدودی بطور مستقیم به بررسی اثر تجویز این گیاه بر کاهش آنزیم های کبدی پرداخته اند. نقطه قوت دیگر این مطالعه بررسی همزمان تغییرات در آنزیم های کبدی، قندخون ناشتا و پروفایل لیپیدی در این بیماران بود. این بررسی همزمان بدلیل نقش کلیدی کبد در کنترل راههای متابولیک تنظیم سطوح این بیومارکرهای متابولیکی اهمیت دارد.

از نقاط ضعف این مطالعه می توان به تعداد کم نمونه، محدود بودن مطالعات انسانی مشابه و طولانی بودن زمان مطالعه که منجر به از دست دادن تعدادی از نمونه ها می شد اشاره کرد.

۵-۳ نتیجه گیری

این مطالعه اثر عصاره برگ کنگر فرنگی را بر کاهش آنزیم های ALT و AST کبدی و لیپیدهای خون (توتال کلسترول و تری گلیسرید) در بیماران مبتلا به NASH نشان داد.

۵-۴ ارائه پیشنهادات

وجود منابعی از طب قدیم در زمینه درمان بیماری ها و توجه به گیاهان دارویی بدلیل به حداقل رساندن عوارض داروهای شیمیایی می تواند ایده مناسبی برای محققین جهت به آزمون گذاشتن درمانهای سنتی و اثبات آنان به زبان علمی جدید باشد و با توجه به نتایج این مطالعه توصیه می شود که متخصصین از کنگر فرنگی بدلیل اثرات مفید آن، برای درمان بیماران مبتلا به NASH یاری بگیرند.

منابع

- Ahmadi Mahmoodabadi, N. Madani, H. Mahzouni, P. Vahdati, A. (2007). "Preventive effect of hydroalcoholic extract of *Cynara scolymus* in type I diabetes mellitus in adult male rats." *Iranian Journal of Diabetes and Lipids*. 6: 37-44. (In persian).
- Ahmadi Mahmoodabadi, N. (2008). "The effects of hydroalcoholic extracts of dill (*Anethum graveolens* L.) and artichoke (*Cynara scolymus* L.) against type 1 diabetes mellitus." *Iranian Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, Vol. 24, No. 3 (In persian).
- Allain, CC. Poon, LS. Chan, CS. Richmond, W. (1974). "Enzymatic Determination of Total Serum Cholesterol." *Clin Chem*. 20:470-75.
- Angelico, F. Burattin, M. Alessandri, C. Del Ben, M. Lirussi, F. (2007). "Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis." *Cochrane Database Syst Rev*. 1:CD005166.
- Arion, W.J., Canfield, W.K., Ramos, F.C. and Schindler, P.W. (1997). Chlorogenic acid and hydroxyl nitrobenzaldehyde: new inhibitor of hepatic glucose 6-phosphatase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 339(2): 315-322.
- Arun, J. Clements, RH. Lazenby, AJ. Leeth, RR. Abrams, GA. (2006). "The prevalence of non alcoholic steatohepatitis is greater in morbidity obese men compared to women." *Obes surg* 16(10):1351-8.
- Ashok, K. and Rao, J. (2002). Diabetes mellitus and multiple therapeutic of phytochemical: Present status and future prospects. *Current Sciences*, 83: 30-38.
- Assman, G. Jabs, HU. Kohnert, U. Nolte, W. Schriewer, H. (1984). "LDL-Cholesterol Determination in Blood Serum following Precipitation of LDL with Polyvinylsulfate." *Clin Chim Acta*. 140:77-83.
- Azzini, E. Bugianesi, R. Romano, F. Di Venere, D. Miccadei, S. Durazzo, A. et al. (2007). "Absorption and metabolism of bioactive molecules after oral consumption of cooked edible heads of *Cynara scolymus* L. (Cultivar Violetto di Provenza) in human subjects: a pilot study". *Br J Nutr*. 97(5): 963-9.
- Brown, MS. Goldstein, JL. (1997). "The SREBP Pathway: Regulation of Cholesterol Metabolism by Proteolysis of Membrane Bound Transcription Factor." 89:331-40.
- Brunt, M. (2007). "Pathology of fatty liver disease." *Modern pathology*; 20: s40-s48 1:540.
- Cetto, A.A. and Wiedenfeld, H. (2001). "Hypoglycemic effect of *Cecropia obtusifolia* on streptozotocin-diabetic rats." *Ethnopharmacology*, 78: 145-149.
- Chalasani, N. Younossi, Z. Lavine, JE. Diehl, AM. Brunt, EM. Cusi, K. et al. (2012). "The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by

the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology.” *Gastroenterology* 142(7):1592-609.

- C. P. Day and O. F. W. James.(1998). “Steatohepatitis: a tale of two “Hits”,” *Gastroenterology*.114(4): 842–845.

- Caballero, F. Fernandez, A. De Lacy, AM. Fernandez-Checa, JC. Caballeria, J. (2009). “Enhanced Free Cholesterol SREBP-2 and StAR Expression in Human NASH.” *J Hepatology*. 50:789–96.

- Corrado, RL. Torres, DM. Harrison, SA.(2014). “Review of treatment options for nonalcoholic fatty liver disease.” *Med Clin North Am* 98(1):55-72.

-Dyson, JK. Anstee, QM. McPherson, S .(2014). ”Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment.”*Frontline Gastroenterol* 5(4):277-86.

- Fassati, P. Prencipe, L.(1982).” Serum Triglycerides Determined Colorimetrically with an Enzyme That Produces Hydrogen Peroxide.” *Clin Chem*. 28:2077-80.

- Fauci,Braun wald, kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo. (2012) .principles of harrison’s internal medicine 18th edition p1811-18.

Gebhardt, R. (1998).”Inhibition of cholesterol biosynthesis in primary cultured rat hepatocytes by artichoke (*Cynara scolymus* L.) extracts.” *J Pharmacol Exp Ther*. 286(3): 122-8.

- Heebøll, S. Kazankov, K. Poulsen, MK. Vilstrup, H. Grønbaek, H.(2012).” Prognosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis .” *Ugeskr Laeger* Feb 20. 174(8):488-90.

- Heidarian, E. Rafieian-Kopaei, M. (2013). “Protective effect of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf extract against lead toxicity in rat. “51(9):1104-9.

- Heidarian, E. Soofiniya, Y. Hajihosseini, R .(2011). “The effect of aerial part of *Cynara scolymus* extract on the hyperlipidemia, plasma antioxidant capacity, and superoxide dismutase activity in diabetic rats.” *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences(J Shahrekord Univ Med Sci)* Dec, Jan. 13(5): 1-10. (In persian).

- Horoszkiewicz, M. Kulza, M. Malinowska, K. Woźniak, A. Seńczuk-Przybyłowska, M. Wachowiak, A.(2012). “ Artichoke--untapped potential of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis and liver diseases.” *Przegl Leg* .69(10):1129-31.

- Huber, R. Müller, M. Naumann, J. Schenk, T. Lüdtkke, R.(2009). “ Artichoke leave extract for chronic hepatitis C - a pilot study.” *Phytomedicine*. 16(9):801-4.

- Jadeja, R. Devkar, RV. Nammi, S.(2014). “ Herbal medicines for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: current scenario and future prospects.” *Evid Based Complement Alternat Med*.648308.

- Kulza, M. Adamska, K. Seńczuk-Przybyłowska, M. Woźniak, A. Wachowiak, A. Miechowicz, I et al. (2012) . “Artichoke--herbal drug.” *Przegl Lek.* 69(10):1122-6 .
- Lopez – Virella, MF. Stone, P. Elli, S. Golwell, JA.(1977).” Cholesterol Determination in HDL-Chol Separated by Three Different Methods.” *Clin Chem* . 23:882-84.
- Ludwig, J. Viggiano, TR. McGill, DB. (1980). “Nonalcoholic steatohepatitis: mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease.” *Mayo Clin Proc.* 55 :434-38.
- Machado, MV. Cortez-Pinto, H.(2014).”Non-alcoholic fatty liver disease: What the clinician needs to know.” *World J Gastroenterol* 20(36):12956-80.
- Marchesini, G. Marzochi, R. Agostini, F. Bugianesi, E.(2005). “Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome.” *Curr Opin lipidol* 16: 421-27.
- Mehmetcik, G. Ozdemirler, G. Koçak-Toker, N. Cevikbaş, U. Uysal M. (2008). Effect of Pretreatment with Artichoke Extract on Carbon Tetrachloride Induced Liver Injury and Oxidative Stress. “ *Exp Toxicol Pathol.* 60:475-80.
- Metwally, NS. Kholeif, TE. Ghanem, KZ. Farrag, AR. Ammar, NM. Abdel-Hamid, AH.(2011). “The protective effects of fish oil and artichoke on hepatocellular carcinoma in rats.” *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 15(12):1429-44.
- Miccadei, S. Di Venere, D. Cardinali, A. Romano, F. Durazzo, A. Foddai, MS. Et al . (2008). “Antioxidative and apoptotic properties of polyphenolic extracts from edible part of artichoke (*Cynara scolymus* L.) on cultured rat hepatocytes and on human hepatoma cells.” *Nutr Cancer.* 60(2):276-83.
- Mouzaki, M. Allard, J.(2012).” Non-alcoholic steatohepatitis: the therapeutic challenge of a global epidemic.” *Ann Gastroenterol* .25(3):207-17.
- Mulinacci, N. Prucher, D. Peruzzi, M. Romani, A. Pinelli, P. Giaccherini , C. et al.(2004).” Commercial and laboratory extracts from artichoke leaves: estimation of cffeoyl esters and flavonoidic compounds content.” *J Pharmaceutic Biomed Anal.* 34:349-57.
- Narenjkar, J. Roghani, M. Sedaghat, R. and Tehami, M.(2009). “ Evaluation of the effect of *Cynara scolymus* L. Feeding on Serum Glucose and Lipids in Female Diabetic Rats.” *Daneshvar Medicine, Scientific-Research Journal of Shahed University Sixteenth Year, No.83 October-November.* (In persian).
- Nazni, P. Vijayakumar, TP. Alagianambi, P. Amirthaveni, M. (2006) .”Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Cynara Scolymus* among selected type 2 diabetic individuals.” *Pakistan J Nutr.* 5(2): 147-51.
- Narenjkar , J. Roghani, M. Sedaghat, R. Tahami, M.(2010).” The effect of oral feeding of *Cynara scolymus* L. on thoracic aorta contractile response in diabetic rats.” *Scientific-Research Journal of Shahed University Seventeenth Year, No.87 June, July.* (In persian).

- Orangi, E. Ostad Rahimi, A. Mahdavi, R. Somi, M. Tarzamani, M. (2011). "Oxidative Stress-related Parameters and Antioxidant Status in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Patients." Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. Vol 12 No.5.
- Pittler, MH. Thompson, CJ. Ernst, E. (2009). "Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolemia." Cochrane Database Syst Rev.7 (4):CD003335.
- Qiang, Z. Lee, SO. Ye, Z. Wu, X. Hendrich, S. (2012). " Artichoke extract lowered plasma cholesterol and increased fecal bile acids in Golden Syrian hamsters." Phytother Res. 26(7):1048-52.
- Reitman, S. Frankel, S.(1957). "a Colorimetric Method for The Determination of Serum Glutamic Oxalacetic and Glutamic Pyruvic Transaminases." Am J Clin Path. 28:56-63.
- Rondanelli, M. Giacosa, A. Orsini, F. Opizzi, A. Villani, S. (2011). "Appetite Control and Glycaemia Reduction in Overweight Subjects treated with a Combination of Two Highly Standardized Extracts from Phaseolus vulgaris and Cynara scolymus." Phytother Res. Feb 10. [Epub ahead of print].
- Rondanelli, M. Opizzi, A. Faliva, M. . Sala, P. Perna, S. Riva, A. et al.(2013). " Metabolic Management in Overweight Subjects with Naive Impaired Fasting Glycaemia by Means of a Highly Standardized Extract From Cynara scolymus: A Double-blind, Placebo-controlled, Randomized Clinical Trial." Phytother Res. Feb 25. [Epub ahead of print].
- Roghani-Dehkordi, F. Kamkhah, AF.(2009). " Artichoke leaf juice contains antihypertensive effect in patients with mild hypertension." J Diet Suppl. 6(4):328-41.
- Sanyal, A. Chalasani, M. Kowdley, KV. (2010). " Pioglitazone, Vitamin E or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis." N Eng j med . 362:1675-1685.45.
- Safaa, M.Hanaa, A.Abdel, F.Nahila, A.Abdelaaty, S.(2013). "Cynara Scolymus for relieving on nonalcoholic steatohepatitis induced in rat "International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.5(1),57-66 .
- Schutz, K. Kammerer, D. Carle, R. Schieber, A.(2004). " Identification and quantification of caffeoylquinic acids and flavonoids from artichoke (*Cynara scolymus* L.) heads, juice, and pomace by HPLC-DAD-ESI/MS (n)." J Agric Food Chem. 52(13): 4090-6.
- Shimoda, H. Ninomiya, K. Nishida, N. Yoshino, T. Morikawa, T. Matsuda, H. et al.(2003). " Anti-hyperlipidemic sesquiterpenes and new sesquiterpene glycosides from the leaves of artichoke (*Cynara scolymus* L.): structure requirement and mode of action." Bioorg Med Chem Lett. 13(2): 223-8.
- Simonen, P. Kotronen, A. Hallikainen, M. Sevastianova, K. (2010). " Cholesterol Synthesis is Increased and Absorption Decreased in Non-alcoholic Fatty Liver Disease Independent of Obesity." Journal of Hepatology. 54:153-9.

- Sohrabpour, AA. Rezvan, H. Amini-Kafiabad, S. Dayhim, MR. Merat, S. Pourshams, A.(2010). “ Prevalence of NonalcoholicSteatohepatitis in Iran: A Population based Study.” Middle East J Dig Dis 2:14-9.
- Speroni, E. Cervellati, R. Govoni, P. Guizzardi, S. Renzulli, C. Guerra, MC.(2003). “Efficiency of different cynara scolymus preparations liver complaints. “ J Ethnopharmacol . 86:203–11.
- Takaki, A. Kawai, D. Yamamoto, K. (2014). “Molecular mechanisms and new treatment strategies for non-alcoholic steatohepatitis (NASH).” Int J Mol Sci. Apr 29;15(5):7352-79.
- Takahashi, Y. Fukusato, T.(2014).” Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis.” World J Gastroenterol. 20(42):15539-15548. Review.
- Urquiaga, I. Leighton, F. (2000).’Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress. Biol Res. 33(2): 55-64.
- Vaya, J. Aviram, M.(2001).” Nutritional Antioxidants Mechanisms of Action, Analyses of Activities and Medical Applications.” Curr Med Chem Immunol Endocr Metab Agents. 1: 99-117.
- Veena, J. Muragundla, A. Sidgiddi, S. Subramaniam, S. (2014). “Non-alcoholic fatty liver disease: need for a balanced nutritional source.” Br J Nutr. 112(11):1858-72.
- Wider, B. Pittler, MH. Thompson-Coon, J. Ernst, E.(2009). “ Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. Cochrane Database Syst Rev. “ Oct 7;(4):CD0033.
- Williams, CD . Stengel, J. Asike, MI.(2011). “Prevalence of Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Non Alcoholic Steatohepatitis Among a Largely Middle-aged Population.” Gastroentology 140(1):124-31.
- Wittemer, SM. Ploch, M. Windeck, T. Müller, SC. Drewelow, B. Derendorf, H.et al . (2005). “Bioavailability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of Artichoke leaf extracts in humans.” Phytomedicine. Jan. 12(1-2):28-38.
- Wittemer, SM. Ploch, M. Windeck, T. Müller, SC. Drewelow, B. Derendorf, H. et al.(2005).” Bioavilability and pharmacokinetics of caffeoylquinic acids and flavonoids after oral administration of artichoke leaf extracts in humans.” Phytomedicine. 12(1-2): 28-38.
- Zargari, A.(1993).” Medicinal Plants.” Tehran University Press. 2: 125-127.

Abstract

Background: Based on recent basic and clinical investigations, the extract of artichoke (*Cynara scolymus*) leaf has been revealed to be used as hepatoprotective, and cholesterol reducing purposes. We aimed to assess the therapeutic effects of artichoke on biochemical and liver biomarkers in patients with Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH).

Methods: In a randomized controlled trial, 60 consecutive patients of both sexes that suffered from NASH were randomly assigned to receive *Cynara scolymus* extract (as 6 tablets per day consisted of 2700 mg extract of the herb) as the intervention group or placebo as the control group for two months.

Results: the results of this study showed that following administration of *Cynara scolymus* extract for two months, serum levels of ALT and AST enzymes were significantly reduced ($p < 0.001$), and also in serum levels of triglyceride and cholesterol significant reduction was observed in group treated with *Cynara scolymus* extract ($p < 0.05$). Significant reduction in levels of FBS, LDL cholesterol and HDL cholesterol didn't observed in group treated with *Cynara scolymus* extract when compared to placebo group.

Conclusion: This study shed lights on the potential hepatoprotective activity and hypolipidemic effect of *Cynara scolymus* in management of NASH.

Keywords: Non Alcoholic Steatohepatitis, *Cynara scolymus*, lipid, liver, enzyme



Qazvin University of Medical Sciences
Faculty of Health

Thesis Submitted for the degree of M.Sc. in Public Health in Nutrition

Title

The effect of artichoke leaf extract on alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in the patients with Non Alcoholic Steatohepatitis (NASH).

Supervisor:

Dr. Mostafa Noroozi

Advisors:

Dr. Asghar Mohammadpoor Asl - Dr. Seyed Amirmansoor Rezadoost

By:

Vajiheh Rangboo

January-2015